Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. J. R. Bierich

# Zur Häufigkeit und Genese von Fehlbildungen und zerebralen Schädigungen bei Kindern epileptischer Mütter

## Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
WOLFGANG RAFF
aus Gomaringen

1983

Aus der Kinderklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. J. R. Bierich

# Zur Häufigkeit und Genese von Fehlbildungen und zerebralen Schädigungen bei Kindern epileptischer Mütter

## Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
WOLFGANG RAFF
aus Gomaringen

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. W. Frommhold
1. Berichterstatter: Professor Dr. F. Majewski
2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Michaelis

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

Inhaltsverzeichnis


| | | Seite |
|---|---|---|
| 1. | Einleitung und Problemstellung | 1 |
| 2. | Literaturübersicht | 2 |
| 2.1 | Kasuistiken und Studien über Fehlbildungen und ihre Häufigkeit bei Epilepsie der Mutter | |
| 2.2 | Teratogenität einzelner Antikonvuliva | 8 |
| 2.3 | Studien über zerebrale Schädigungen bei Kindern nach Antikonvuliva-Therapie der Mutter in der Schwangerschaft | 13 |
| 2.4 | Tierversuche zur Frage der embryonalen Schädigung durch Antikonvulsiva | 14 |
| 2.5 | Weitere Faktoren in der Genese von Fehlbildungen und zerebralen Schädigungen bei Kindern epileptischer Mütter | 16 |
| 2.6 | Chromosomenveränderungen durch Antikonvulsiva | 18 |
| 2.7 | Frühkindliche Mortalität und Gerinnungsstörungen bei Kindern behandelter epileptischer Mütter | 20 |
| 3. | Eigene Untersuchung | 22 |
| 3.1 | Patientenkollektiv und Methode | |
| 3.2 | Kasuistik | 23 |
| 3.2.1. | Kinder mit Fehlbildungen | |
| 3.2.2. | Kinder mit zerebralen Schädigungen | 32 |
| 3.3 | Häufigkeiten | 37 |
| 3.3.1. | Häufigkeit der Diagnosen der Kinder im Kollektiv | |
| 3.3.2. | Medikamenteneinnahme | 38 |
| 3.3.3. | Auswirkungen von Anfällen während der Schwangerschaft auf die Nachkommen | 40 |
| 3.3.4. | Beziehung zwischen der Ätiologie der mütterlichen Epilepsie und den Befunden der Kinder | 43 |
| 3.3.5. | Weitere mütterliche Faktoren mit möglichen Einflüssen auf die Nachkommen | 45 |
| 3.3.6. | Soziale Stellung der Eltern | 48 |
| 3.3.7. | Befunde der Kinder | 50 |
| 3.3.8. | Häufigkeiten einzelner Auffälligkeiten und der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie | 51 |

Seite


| | | |
|---|---|---|
| 3.3.9. | Mutagene Einflüsse der Antikonvulsiva | 54 |
| 4. | Diskussion | 56 |
| 4.1 | Zur Häufigkeit von Fehlbildungen | |
| 4.1.1. | Methodische Probleme | |
| 4.1.2. | Häufigkeit und Pathogenese von Fehlbildungen bei Kindern epilepsiekranker Frauen | |
| 4.2 | Zur Häufigkeit und Pathogenese zerebraler Schädigungen | 65 |
| 5. | Zusammenfassung | |
| 6. | Tabellen | 70 |
| 6.1 | Daten der Kinder | 71 |
| 6.2 | Daten der Mütter | 78 |
| 7. | Literaturverzeichnis | 90 |
| 8. | Addendum | 115 |

Inhaltsverzeichnis Seite


| | | |
|---|---|---|
| 1. | Einleitung und Problemstellung | 1 |
| 2. | Literaturübersicht | 2 |
| 2.1 | Kasuistiken und Studien über Fehlbildungen und ihre Häufigkeit bei Epilepsie der Mutter | |
| 2.2 | Teratogenität einzelner Antikonvuliva | 8 |
| 2.3 | Studien über zerebrale Schädigungen bei Kindern nach Antikonvuliva-Therapie der Mutter in der Schwangerschaft | 13 |
| 2.4 | Tierversuche zur Frage der embryonalen Schädigung durch Antikonvulsiva | 14 |
| 2.5 | Weitere Faktoren in der Genese von Fehlbildungen und zerebralen Schädigungen bei Kindern epileptischer Mütter | 16 |
| 2.6 | Chromosomenveränderungen durch Antikonvulsiva | 18 |
| 2.7 | Frühkindliche Mortalität und Gerinnungsstörungen bei Kindern behandelter epileptischer Mütter | 20 |
| 3. | Eigene Untersuchung | 22 |
| 3.1 | Patientenkollektiv und Methode | |
| 3.2 | Kasuistik | 23 |
| 3.2.1. | Kinder mit Fehlbildungen | |
| 3.2.2. | Kinder mit zerebralen Schädigungen | 32 |
| 3.3 | Häufigkeiten | 37 |
| 3.3.1. | Häufigkeit der Diagnosen der Kinder im Kollektiv | |
| 3.3.2. | Medikamenteneinnahme | 38 |
| 3.3.3. | Auswirkungen von Anfällen während der Schwangerschaft auf die Nachkommen | 40 |
| 3.3.4. | Beziehung zwischen der Ätiologie der mütterlichen Epilepsie und den Befunden der Kinder | 43 |
| 3.3.5. | Weitere mütterliche Faktoren mit möglichen Einflüssen auf die Nachkommen | 45 |
| 3.3.6. | Soziale Stellung der Eltern | 48 |
| 3.3.7. | Befunde der Kinder | 50 |
| 3.3.8. | Häufigkeiten einzelner Auffälligkeiten und der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie | 51 |

Seite


| | | |
|---|---|---|
| 3.3.9. | Mutagene Einflüsse der Antikonvulsiva | 54 |
| 4. | Diskussion | 56 |
| 4.1 | Zur Häufigkeit von Fehlbildungen | |
| 4.1.1. | Methodische Probleme | |
| 4.1.2. | Häufigkeit und Pathogenese von Fehlbildungen bei Kindern epilepsiekranker Frauen | |
| 4.2 | Zur Häufigkeit und Pathogenese zerebraler Schädigungen | 65 |
| 5. | Zusammenfassung | |
| 6. | Tabellen | 70 |
| 6.1 | Daten der Kinder | 71 |
| 6.2 | Daten der Mütter | 78 |
| 7. | Literaturverzeichnis | 90 |
| 8. | Addendum | 115 |

## 1. Einleitung und Problemstellung

Während der letzten beiden Jahrzehnte wurde bekannt, daß Fehlbildungen bei Kindern epilepsiekranker Frauen doppelt oder dreimal häufiger auftreten als in der Durchschnittsbevölkerung (18,45,58,85,87,98,116,126,157,170).

Die meisten Kasuistiken und Untersuchungen hatten grobe Fehlbildungen wie Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, angeborene Herzfehler, große Hernien, Zwerchfelldefekte u.ä. herausgestellt (3,4,28,37,41,42,56,57,58,62,75,76,80,83,85,86, 90,92,96,97,108,109,110,115,132,134,136,144,156,158,171). Ab etwa 1973 wurden jedoch auch kleinere Fehlbildungen sowie zerebrale Schädigungen beachtet (8,9,13,14,33,39, 64,65,74,112,138,147,153,154).

Bisher blieb ungeklärt, worauf diese höhere Fehlbildungsrate bei Kindern epileptischer Mütter zurückzuführen ist: auf die Epilepsie, auf die Anfälle während der Schwangerschaft oder die eingenommenen Antikonvulsiva?

Ziel dieser Studie ist es, durch Untersuchung von Kindern epileptischer Frauen Art und Häufigkeit der Anomalien unter Berücksichtigung grober und kleinerer Fehlbildungen und Schädigungen in diesem Kollektiv zu ermitteln.
Mit Hilfe epikritischer Daten zum Krankheits- und Schwangerschaftsverlauf der Mütter sollen Hypothesen zur Ätiologie und Pathogenese der Fehlbildungen und Schädigungen der Kinder erarbeitet werden.

## 2. Literaturübersicht

### 2.1. Kasuistiken und Studien über Fehlbildungen und ihre Häufigkeit bei Epilepsie der Mutter

Seit Mitte der 60er Jahre wurden grobe Fehlbildungen wie Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten (28,108,109,115,132,171,173), angeborene Herzfehler (28,57,97,108,109,119,141) und Anomalien des Urogenitalsystems (75,97,107,171) bei Kindern epilepsiekranker Frauen gehäuft beobachtet. In einzelnen Kasuistiken wurden kongenitale Tumoren (19,133, 151) und ZNS-Schädigungen (141) erwähnt und diese Anomalien im Zusammenhang mit der antikonvulsiven Therapie während der Schwangerschaft gesehen.

Später kamen Berichte über kleine Anomalien wie Endphalangen- und Nagelhypoplasie (1,8,9,14,32,57,97,108,109,141, 171) und eine auffällige Facies (32,108,109,171) hinzu. Ein Zusammenhang zwischen der antikonvulsiven Medikation während der Schwangerschaft und der Entstehung der Anomalien wurde angenommen.

Studien zur Häufigkeit der Fehlbildungen bei den Kindern behandelter und unbehandelter Epileptikerinnen, epileptischer Väter und in Kontrollkollektiven sind in Tabelle 1 (siehe folgende Seiten) zusammengefaßt.

Zwei bekannte Studien sind in dieser Zusammenstellung nicht berücksichtigt: die von MEYER (1973) verwendeten Definitionen für Fehlbildungen und die Darstellung der Ergebnisse lassen einen Vergleich mit anderen Arbeiten nicht zu. SHAPIRO et al. (1976) und MONSON et al. (1974) bearbeiteten dasselbe statistische Material; da bei SHAPIRO et al. (1976) die Daten ausführlicher dargestellt

sind, wurde dieser Arbeit der Vorzug gegeben.

In den Studien wurden Fehlbildungen unterschiedlich definiert. Bei Studien mit Vergleichskollektiven ist dieser Fehler nur bei Aussagen über die absolute Fehlbildungshäufigkeit von Bedeutung, sollte aber ansonsten zu vorsichtigem Umgang mit den Einzelergebnissen mahnen.

Tabelle 1 a. Studien mit Kontrollgruppen Gesunder und Kindern behandelter Epileptikerinnen (Studien, die mit + gekennzeichnet sind, wurden im Vergleich von Behandelten und Unbehandelten nicht aufgenommen, da Kollektive uneinheitlich).

| Autor / Jahr | Gesunde Kontrollen | | | Kinder behandelter Epileptikerinnen | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Fehlbildungen | % | N | Fehlbildungen | % |
| Sabin u. Oxorn (56) + | - | - | - | 55 | 3 | 5,5 |
| Janz u. Fuchs (64) | - | - | - | 225 | 5 | 2,2 |
| Melchior et al. (67) | - | - | - | 32 | 2 | 6,3 |
| Mountain et al. (70) | - | - | - | 16 | 1 | 6,3 |
| German et al. (70) | - | - | - | 243 | 14 | 5,8 |
| Pritchard et al. (71) | - | - | - | 69 | 2 | 2,9 |
| Watson u. Spellacy (1971) | 50 | 0 | 0 | 51 | 3 | 5,9 |
| Elshove et al. (71) | 325 776 | 4403 | 1.4 | - | - | - |
| | 11 986 | 221 | 1.8 | 65 | 10 | 15,4 |
| Speidel u. Meadow (1972) | 448 | 7 | 1.6 | 329 | 17 | 5,2 |
| South (1972) | 7 865 | 190 | 2.4 | 22 | 2 | 9,1 |
| Große et al. (1972) | - | - | - | 32 | 1 | 3,2 |
| Kuenssberg u. Knox (1973) + | 14 620 | 447 | 3.1 | 48 | 5 | 10,4 |
| Bjerkedal u. Bahna (1973) + | 112 328 | 2471 | 2.2 | 378 | 17 | 4,5 |
| Lowe (1973) | 31 632 | 1865 | 2.7 | 134 | 9 | 6,7 |

Tabelle 1a. Fortsetzung

| Autor / Jahr | Gesunde Kontrollen | | | Kinder behandelter Epileptikerinnen | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | Fehlbildungen | % | N | Fehlbildungen | % |
| Millar u. Nevin (73) | 32 117 | 1 228 | 3,8 | 110 | 7 | 6,4 |
| Niswander u. Wertelecke (73) + | 345 684 | 9 216 | 2,7 | 413 | 17 | 4,1 |
| Fedrick (1973) | 649 | 36 | 5,5 | 198 | 28 | 14,1 |
| Koppe et al. (73) | 12 460 | 360 | 2,9 | 125 | 11 | 8,8 |
| Starreveld-Zimmermann et al. (73) + | - | - | - | 297 | 22 | 7,4 |
| Loiseau u. Henry (74) | - | - | - | 60 | 3 | 5,0 |
| Goujard et al. (74) | 12 722 | 203 | 1,6 | 52 | 3 | 5,8 |
| Annegers et al. (74) | 87 | 0 | 0 | 141 | 10 | 7,1 |
| Hill et al. (1974) | 165 | 7 | 4,2 | 28 | 7 | 25,0 |
| Barry et al. (1974) | - | - | - | 73 | 5 | 6,8 |
| Biale et al. (1975) | - | - | - | 56 | 8 | 14,3 |
| Dansky et al. (1975) | - | - | - | 88 | 14 | 15,9 |
| Knight u. Rhind (75) + | - | - | - | 140 | 5 | 3,6 |
| Shapiro et al. (76) | 49 977 | 3 216 | 6,4 | 305 | 32 | 10,5 |
| Visser et al. (76) | 9 869 | 224 | 2,3 | - | - | - |
| | 12 051 | 231 | 1,9 | 65 | 10 | 15,4 |
| Dieterich et al. (78) | - | - | - | 35 | 2 | 5,7 |

Tabelle 1 b. Studien an Kindern unbehandelter Epileptikerinnen

| Autor / Jahr | Kinder unbehandelter Epileptikerinnen | | |
|---|---|---|---|
| | N | Fehlbildungen | % |
| Janz u. Fuchs (1964) | 120 | 0 | 0 |
| Speidel u. Meadow (72) | 59 | 0 | 0 |
| South (1972) | 9 | 0 | 0 |
| Lowe (1973) | 111 | 3 | 2,7 |
| Fedrick (1973) | 19 | 2 | 10,5 |
| Koppe et al. (1973) | 67 | 2 | 3,0 |
| Goujard et al. (1974) | 3 | 0 | 0 |
| Dansky (1975) | 46 | 3 | 6,5 |
| Annegers et al. (1975) | 143 | 1 | 0,7 |
| Barry u. Danks (1974) | 20 | 0 | 0 |
| Visser et al. (1976) | 54 | 2 | 3,7 |

Tabelle 1c. Studien an Kindern epileptischer Väter mit und ohne Behandlung und einer Kontrollgruppe

| Studie | Kinder | | |
|---|---|---|---|
| Autor / Jahr | N | (behandelte Väter) | Fehlbild. % |
| Annegers et al. (1975) | 76 | 3 | 3,9 |
| Shapiro et al. (1976) | 396 | 33 | 8,3 |
| Dieterich et al. (1980) | 22 | 0 | 0 |
| | N | (unbehandelte Väter) | Fehlbild. % |
| Annegers et al. (1975) | 31 | 1 | 3,2 |
| | N | (Kinder Gesunder) | Fehlbild. % |
| Annegers et al. (1975) | 93 | 4 | 4,3 |

Einige Arbeiten (15,45,58,74,87,112,113) werten geringergradige Anomalien wie Pilonidalsinus, Endphalangenhypoplasie und nicht abgeklärte Herzgeräusche wie schwere Fehlbildungen. Aus anderen Arbeiten (41,58,85,167) ist die verwendete Definition nicht ersichtlich.

Die Studien wurden mit sehr unterschiedlichen Methoden erstellt: prospektive Studien (58,74,156) gingen ebenso wie Fall-Kontroll-Studien (9,45,157,170) in diese Zusammenstellung ein; andere Untersuchungen basierten auf der Auswertung umfassender Patientendateien (18,45,87,98,113,116,126,150) oder Archiven einzelner Kliniken (4,5,9,28,85,157,158,167). Eine vielzitierte Studie stützt sich auf Ergebnisse einer Fragebogenaktion (80).

Überdies wurde nicht bei allen Studien beachtet, ob die Mutter in der Schwangerschaft antikonvulsiv behandelt worden war (18,28,83,87,126,144,158).

Aus Tabelle 1a und 1b ergibt sich, daß die Fehlbildungsrate bei Kindern unbehandelter Epileptikerinnen in den meisten Studien in der Größenordnung der Kontrollen war.

Die Fehlbildungsrate bei Kindern behandelter Epileptikerinnen ist deutlich höher. In einzelnen Studien (4,41,156) wurde für Kinder antikonvulsiv behandelter Frauen eine bis achtfach höhere Fehlbildungsrate als bei Kontrollen angegeben; in den meisten Serien war die Fehlbildungsrate verdoppelt.

Einige Fehlbildungen sollen besonders häufig bei Kindern von behandelten Epileptikerinnen auftreten: ANDERSON (1974) gab für Herzfehler ein 2 - 3-faches Risiko, SOUTH (1972) für

Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten ein 70-faches, ELSHOVE (1971) ein 29-faches, ERICKSON (1974) ein 6-faches Risiko an im Vergleich zu Kontrollen. KUCERA (1971) fand unter den Nachkommen antikonvulsiv behandelter Mütter ebenfalls signifikant häufiger Herzfehler und Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten.

Einige Autoren kamen zu anderen Ergebnissen als dieser Literaturüberblick:

BIRD (1969) und LIVINGSTONE (1973; 1978) fanden keine erhöhte Fehlbildungsfrequenz bei Kindern von Epileptikerinnen verglichen mit Kindern gesunder Mütter. SHAPIRO et al. (1976) fanden nur geringfügig häufiger (Faktor 1.6) Fehlbildungen bei Kindern epilepsiekranker Mütter als bei Kontrollen.

## 2.2 Teratogenität einzelner Antikonvulsiva

Die meisten der bisher vorgelegten Studien zur Teratogenität von Antikonvulsiva (4,15,28,41,58,62,74,80,83,85,86,87, 94,95,98,109,112,113,116,117,126,156) konnten wegen der geringen Fallzahlen nicht zwischen den einzelnen antikonvulsiv wirksamen Substanzen differenzieren. SPEIDEL u. MEADOW (1972) wiesen darauf hin, daß die Substanzen, die am häufigsten im Zusammenhang mit Fehlbildungen genannt wurden, auch diejenigen sind, die am häufigsten in der Epilepsiebehandlung eingesetzt werden. Obwohl sich die antikonvulsiv wirksamen Substanzen in ihrer Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wesentlich voneinander unterscheiden (78) und nur wenige fehlgebildete Kinder nach Monotherapie mit Hydantoinen beobachtet wurden (Tabelle 2), gelangten einige Autoren zu dem Schluß, daß Hydantoine hauptsächlich für die Fehlbildungen verantwortlich zu machen seien (9,23,65,75,90,97, 134,145,153,170,175).

In einigen Studien wurden exakte Angaben zur Medikamenteneinnahme während der Schwangerschaft gemacht:

Tabelle 2 Fehlbildungen bei Monotherapie mit Hydantoinen, Barbituraten oder bei Kombination beider Antikonvulsiva

| Studie | Hydantoin | Barbiturate | Kombination |
|---|---|---|---|
| | (Anzahl der Fehlbildungen und Fallzahl) | | |
| ANNEGERS (1974) | 2 / 24 | 3 / 28 | 2 / 58 |
| BARRY (1974) | 2 / 8 | 0 / 3 | 10 / 39 |
| FEDRICK (1973) | 5 / 33 | 2 / 41 | 11 / 50 |
| KOPPE (1973) | 0 / 4 | 6 / 36 | 4 / 65 |
| LOWE (1973) | 2 / 9 | 1 / 53 | 6 / 60 |
| MELCHIOR (1967) | 0 / 0 | 1 / 13 | 0 / 10 |
| STARREVELD-ZIMMERMANN (1973) | 0 / 3 | 3 / 61 | 9 / 70 |
| WATSON (1971) | 1 / 5 | 0 / 0 | 2 / 41 |

Werden die Fehlbildungsraten bei Kindern unbehandelter Epileptikerinnen aus Tabelle 1b diesen Daten gegenübergestellt, so zeigt sich, daß Kinder aller drei Medikamentenkategorien ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen haben. Andererseits sind Fehlbildungen der Kinder nach Hydantoin-Therapie häufiger als nach Barbiturat-Einnahme.

SHAPIRO et al. (1976) und LAKOS u. CZEIZEL (1977) fanden keine erhöhte Fehlbildungsfrequenz bei Barbiturat-Einnahme während der Schwangerschaft. JANZ (1978) belegt damit seine Ansicht von der Harmlosigkeit der Barbiturate.

Jedoch sind 28 fehlgebildete Kinder bekannt, deren Mütter ausschließlich mit Barbituraten behandelt wurden (3,5,41, 45,85,110,157,158). Andere fehlgebildete Kinder wurden nach mißbräuchlicher Einnahme von Barbituraten während der ersten drei Schwangerschaftsmonate geboren (31,108); bei den Müttern hatte eine Epilepsie nicht vorgelegen.

In mehreren größeren Studien (26,59,121) wurde eine positive Korrelation zwischen Barbituratkonsum während der Schwangerschaft und der Häufigkeit kindlicher Fehlbildungen aufgezeigt. Bei Barbiturateinnahme der Mutter waren Fehlbildungen signifikant häufiger als bei Kontrollen (59,121) und Mütter mit fehlgebildeten Kindern hatten vergleichsweise höhere Barbituratdosen eingenommen als Mütter von gesunden Kindern.

HANSON u. SMITH (1975) beschrieben ein spezifisches Muster von Anomalien und Fehlbildungen bei Kindern antikonvulsiv mit Hydantoin-Derivaten behandelter Frauen. Dieses 'fetale Hydantoin-Syndrom' umfaßt in variabler Ausprägung folgende Merkmale: kraniofaziale Anomalien (Hypertelorismus, flache breite Nasenwurzel, Epikanthus u.a.), Endphalangen- und Nagelhypoplasien, intrauterin beginnende Wachstumsverzögerung und geistige Minderbegabung. Schwere Fehlbildungen werden nur selten beobachtet (65,153). Von anderen Autoren waren schon früher auffallende Gesichtszüge bei Kindern behandelter Epileptikerinnen beschrieben worden (1,8,9,42,74,108, 109,157) mit ähnlichen Merkmalen wie das beschriebene "Syndrom".

Einige Autoren (82,150), die in ihren Studien die Kinder von Epileptikerinnen nicht persönlich untersucht hatten, bezweifelten die Objektivität der angeführten Beobachtungen von HANSON u. SMITH (1975). Die große Zahl der nachfolgenden detaillierten Beschreibungen des "Syndroms" (23,33,39,57, 133,134,145,151,166) zeigt, daß das Muster von Anomalien und Fehlbildungen objektiv und vom Beobachter unabhängig erfaßt werden kann.

Die Kinder in den ersten Studien (64,65) waren alle Hydantoinen, überwiegend aber in Kombination mit anderen Antikonvulsiva - meist Barbituraten und Primidon - ausgesetzt.

Die Schlußfolgerung war, daß Hydantoin die schädigende Substanz sei (64). Aufgrund von Beobachtungen des "Syndroms" bei Kindern mit Barbituratexposition allein schlugen MAJEWSKI et al. (1978) den Begriff 'Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie' vor.

Darüber hinaus wurden Fallberichte veröffentlicht, in denen nach Monotherapie mit Primidon (33,143) ähnliche Merkmalskombinationen gefunden wurden.

HANSON et al. (1976) gaben die Häufigkeit der Embryopathie unter den Nachkommen antikonvulsiv behandelter Mütter mit 11 %, DIETERICH et al. (1978) mit 31 % an.

Nach DIETERICH et al. (1979) wurde die Embryopathie nicht bei Kindern antikonvulsiv behandelter Väter beobachtet, was für die Antikonvulsiva als auslösendes Agens spricht.

Angaben zur relativen Teratogenität von Hydantoinen und Barbituraten und zur Dosisabhängigkeit der Schädigung sind widersprüchlich.

Aus dem Literaturüberblick in Tabelle 2 (S. 9) ergibt sich für Barbiturate das geringste Fehlbildungsrisiko. Einige Autoren fanden häufiger Fehlbildungen nach kombinierter Hydantoin-Barbiturat-Exposition als nach Monotherpie mit Hydantoinen.

Fehlbildungen sollen darüber hinaus bei höherer Barbituratdosis häufiger sein als bei niedriger Dosierung (45). Bei Hydantoinen wurde dieser Zusammenhang nicht beobachtet (45). BETHENOD und FREDERICH (1975) beschrieben bei höheren Dosierungen der Antikonvulsiva, insbesonders von Phenobarbital, stärker ausgeprägte Merkmale kindlicher Schädigung als bei niedrigen Dosen.

Neben Barbituraten und Hydantoinen werden insbesonders Oxazolidin-Derivate (Trimethadion, Paramethadion) als teratogen angesehen (47,56,57,85,92,124,174,175).

GERMAN et al. (1970) beschrieben vier Kinder einer Patientin mit Trimethadion-Therapie: alle hatten ausgeprägte kraniofaziale Dysmorphien und zusätzlich Herzfehler und / oder Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten. Zwei weitere Kinder derselben Patientin wurden völlig gesund geboren, nachdem Trimethadion abgesetzt worden war.

ZACKAI et al. (1975) grenzten das 'fetale Trimethadion-Syndrom' ab, dessen wesentliche Merkmale sind: verzögerte körperliche Entwicklung, Mikrozephalie, Sprachentwicklungsstörung, v-förmige Augenbrauen, Epikanthus, tief ansetzende Ohren mit deformierter Helix, unregelmäßige Zahnstellung, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, Herzfehler und weitere Fehlbildungen.

Andere Antikonvulsiva wurden bisher nicht in ursächlichen Zusammenhang mit Fehlbildungen gebracht. Zwar waren Kinder mit Fehlbildungen auch nach Therapie mit Carbamazepin (9,33,45, 96), Sultiam (45), Suximiden (45,158) und Benzodiazepinen (9,33,45,157) beschrieben worden, doch mit wenigen Ausnahmen wurden gleichzeitig Phenytoin oder Barbiturate eingenommen. DIETERICH et al. (1978) berichten von je einem fehlgebildeten Kind nach Monotherapie mit Valproinat und Suximid.

In der Literatur besteht nach wie vor keine Klarheit darüber, ob die Antikonvulsiva oder die Epilepsie Ursache der Fehlbildungen sind.

Sicher scheint jedoch aufgrund der vorliegenden Studien zu sein, daß die Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie durch die Medikamente verursacht wird, da sie auch bei Kindern gesunder Mütter nach Medikamenten-Einnahme beobachtet wurde (14, 31).

## 2.3 Studien über zerebrale Schädigungen bei Kindern von antikonvulsiv behandelten Müttern

Im Zusammenhang mit mütterlicher Epilepsie und Antikonvulsiva wurde von SPEIDEL und MEADOW (1972) erstmals von geistiger Entwicklungsverzögerung und neurologischen Auffälligkeiten bei 6 von 23 auffälligen Kindern berichtet.

In größeren Studien wurde eine 'unerwartet große Häufigkeit von retardierter Entwicklung' erwähnt (9,74). ANNEGERS (1974) beobachtete jedoch, daß bei 3 von 6 geistig zurückgebliebenen Kindern die Retardierung bis zum fünften Lebensjahr nicht mehr nachweisbar war.

HILL (1974) und SHAPIRO et al. (1976) belegten die größere Häufigkeit von geistigem, motorischem und sprachlichem Entwicklungsrückstand während der ersten drei Lebensjahre bei Kindern behandelter Epileptikerinnen im Vergleich zu Kindern gesunder Eltern. Im Alter von 4 Jahren wurden niedrigere IQ-Werte bei den Epileptiker-Kindern gefunden (150). HANSON et al. (1976) beschrieben die retardierte Entwicklung als Teil des 'fetalen Hydantoin-Syndroms'.

Mehrere Autoren beschrieben zerebrale kindliche Schädigungen nach Antikonvulsiva-Therapie der Mutter in der Schwangerschaft (14,97,115,134,147,151,171). Es wurden Hydantoine, Barbiturate und Suximid eingenommen.

Gemessen an der Alpha-Aktivität im EEG war die Reifung des Gehirns von Kindern epileptischer Mütter gegenüber Kontrollen deutlich verzögert, glich sich im Verlauf von bis zu 10 Jahren aber der Norm wieder an. Risikofaktoren in der Schwangerschaft wie Anfälle und entzündliche Erkrankungen sollen dabei keine Rolle spielen (13).

SOBCZYK (1977) fand bei 65 %, BETHENOD et FREDERICH (1975) bei 68 % der Kinder von behandelten Epileptikerinnen EEG-Anomalien. Selbst nach einmaliger Barbiturat-Gabe präpartal konnten mehrere Tage lang EEG-Anomalien beobachtet werden (20).

Länger sichtbare zentralnervöse Symptome wurden bei Kindern beschrieben, wenn im letzten Teil der Schwangerschaft von der Mutter Barbiturate eingenommen worden waren (14,31, 43). Entzugssymptome wie Hyperaktivität, Hyperventilation, Hyperreflexie, Hypertonie, Tremor und Erbrechen setzten etwa am siebten Tag post partum ein und klangen erst nach 2 - 6 Monaten wieder ab (31). Dies war bei 17 von 25 Kindern zu beobachten (14).

HILL (1974) beschrieb ähnliche Entzugssymptome bei zwei Kindern von Müttern, die während der Schwangerschaft mit Phenytoin behandelt wurden.

## 2.4 Tierversuche zur Frage der embryonalen Schädigung durch Antikonvulsiva

In Versuchen mit Nagetieren wurden unterschiedliche teratogene Wirkungen der Antikonvulsiva gefunden, die sich in Skeletanomalien (55,67,99,162), orofazialen Spaltbildungen (40,55,67,68,99,106,111), ZNS-Schädigung (67,162) und verzögerter körperlicher und geistiger Entwicklung manifestierten (6,40,67,68,99,162).

WILSON (1973) konnte jedoch bei Versuchen mit Rhesus-Affen nur selten Fehlbildungen des Urogenitalsystems und kleinere Skeletanomalien durch sehr hohe Phenytoin-Dosen induzieren.

Die teratogene Potenz von Hydantoin-Derivaten bei Nagetieren ist unumstritten (40,55,67,68,99,106,111,162,165).

Besonders häufig wurden Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten beobachtet (40,55,67,106,111,162), weiterhin Skeletanomalien (99) und reduzierte Längen- und Gewichtsentwicklung (67). ATA und SULLIVAN (1977) stellten eine langanhaltende körperliche Entwicklungsverzögerung heraus und eine eingeschränkte Lernfähigkeit. Das Gehirngewicht war bei 3 Monate alten Mäusen geringer als bei Kontrollen.

Die Wirkungen der Hydantoine waren dosisabhängig (40,55, 67), korrelierten jedoch nicht mit dem Phenytoin-Blutspiegel (111). Abbauprodukte der Hydantoine waren größtenteils weniger teratogen als die Ausgangssubstanz (68); doch weist die besonders hohe Fehlbildungsrate bei hoher Konzentration eines Epoxid-Abbauprodukts des Phenytoins auf die mögliche Bedeutung individuell verschiedener Enzymaktivitäten für die Entstehung von Fehlbildungen hin (106, 122).

Die Teratogenität von Phenobarbital wurde in mehreren Studien an Mäusen (55, 111, 162) und Ratten (99) bestätigt und war in einigen Experimenten dosisabhängig (55,111). Insbesonders wurden orofaziale Spaltbildungen und Gesichtshypoplasien beobachtet (99).

Die Kombination von Phenytoin und Phenobarbital war bei Mäusen stärker teratogen wirksam als die Einzelsubstanzen (111). Die relative Teratogenität der beiden Antikonvulsiva wurde verschieden angegeben:

MACKLER et al. (1975) fanden bei Ratten die höheren Fehlbildungsraten nach Phenobarbital. Andere Autoren (55,111, 162) beobachteten bei Mäusen signifikant häufiger Fehlbildungen nach Phenytoin.

Zur Teratogenität anderer Antikonvulsiva liegen nur wenige Studien vor.

SULLIVAN u. McELHATTON (1977) beobachteten bei Carbamazepinbehandelten Mäusen fünfmal häufiger Fehlbildungen als bei unbehandelten Kontrolltieren; hauptsächlich handelte es sich um ZNS- und Skeletanomalien. FRITZ et al. (1976) fanden keine erhöhte Fehlbildungsrate nach Carbamazepin-Exposition, doch hatte sich das Wachstum der behandelten Feten verzögert. Primidon, Ethosuximid und Clonazepam führten bei Mäusen ebenfalls zu höheren Fehlbildungsraten als bei Kontrolltieren; intrauteriner Fruchttod war bei Primidon besonders häufig. Das Muster der Anomalien war bei allen drei Antikonvulsiva gleich, bei Primidon wurden zusätzlich Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten gefunden (162).

SULLIVAN u. McELHATTON (1977) gaben die relative Teratogenität verschiedener Antikonvulsiva bei der Maus folgendermaßen an:

Im Vergleich zu Kontrollen wurden nach Phenytoin eine 16 mal höhere Fehlbildungsrate gefunden. Der Faktor betrug bei Primidon, Phenobarbital und Carbamazepin 3.6, bei Clonazepam und Ethosuximid 2.2.

## 2.5 Weitere Faktoren in der Genese von Fehlbildungen und Schädigungen bei Kindern epileptischer Mütter

Es wurde vermutet, daß der Genotyp ein wesentlicher Faktor der Entstehung von Fehlbildungen bei Nachkommen von Epileptikerinnen sei (23,45,54,81,82,157).

FRASER et al. (1978) fanden jedoch bei Familienangehörigen von Epilepsie-Patienten im Vergleich zu unbelasteten Familien keine höhere Fehlbildungsrate.

Andere Autoren beobachteten im Vergleich zur Normalbevölkerung eine größere Inzidenz von Fehlbildungen - insbesonders von orofazialen Spaltbildungen - in der Familie des Epileptikers oder bei den Epileptikern selbst (4,37,41,54,158).

Um die Bedeutung von Erbfaktoren für die Entstehung von Fehlbildungen zu klären, wurden bisher nur wenige Studien durchgeführt, in denen auch Kinder epileptischer Väter einbezogen waren.

DIETERICH et al. (1980) fanden unter 22 Kindern von epileptischen Vätern keine höhere Fehlbildungsrate, ANNEGERS et al. (1975) gaben die Häufigkeit von Fehlbildungen bei behandelten und unbehandelten Vätern mit 3,9 % und 3,6 % an, beides Werte in der Größenordnung der Kontrollen (4,3 %). SHAPIRO et al. (1976) fanden Fehlbildungen bei Kindern epileptischer Väter geringfügig seltener (8,3 %) als bei Kindern von erkrankten Müttern (10,5 %).

Ein weiterer Faktor bei der Entstehung von Fehlbildungen und Schädigungen könnten Anfälle im ersten Schwangerschaftstrimenon sein (157). Genaue anamnestische Angaben hierzu liegen jedoch kaum vor; eine positive Korrelation zwischen Anfallsfrequenz in der Schwangerschaft und Fehlbildungshäufigkeit konnte nicht nachgewiesen werden (157). Daraus wurde geschlossen, daß der Einfluß der Anfälle nur gering sein könne (4,45,74,81,149,158). Dem Zeitpunkt und der Stärke der Anfälle sollte mehr Gewicht beizumessen sein (157,158).

Eine zusätzliche Schwierigkeit bei der Suche nach Kausalfaktoren für Fehlbildungen ergibt sich aus dem unterschiedlichen Schweregrad der Epilepsie (41,82,85,98,158).

Weitere Charakteristika der Gruppe der epileptischen Mütter wurden in Zusammenhang gebracht mit der Fehlbildungshäufigkeit und Schädigungsrate der Kinder.

FEDRICK (1973) belegte mit Vergleichsdaten, daß die unteren sozialen Schichten in ihrem Kollektiv epileptischer Mütter überrepräsentiert waren und fand wie MONSON et al. (1973) ein höheres Risiko für Fehlbildungen bei niedrigerem sozialem Status.

Die Angaben zum durchschnittlichen Alter der epileptischen Mütter bei Geburt sind widersprüchlich (45,116).

Eine Bedeutung der Dauer des Anfallsleidens für die Entstehung von Schädigungen wird ebenfalls angenommen (45, 74,157,158). HILL et al. (1974) fanden, daß die Mütter der Kinder mit den schwersten Fehlbildungen zugleich diejenigen waren, bei denen der Beginn des Anfallsleidens am längsten zurücklag.

Risikofaktoren der Schwangerschaft (35) und der Perinatalperiode sind bei Epileptikerinnen häufiger als in Vergleichsgruppen (20,116) und könnten weitere Ursachen für die erhöhte Fehlbildungs- und Schädigungsrate bei den Nachkommen sein.

## 2.6 Chromosomenveränderungen durch Antikonvulsiva

Die Angaben der Literatur zu Chromosomenveränderungen durch Antikonvulsiva sind widersprüchlich. Die Methoden der Chromosomenanalyse waren unterschiedlich, wodurch unterschiedliche Ergebnisse teilweise zu erklären sind (73).

In kontrollierten Studien wurden bei antikonvulsiv behandelten Epileptikern meist statistisch signifikant häufiger Austauschaberrationen in Lymphozytenkulturen gefunden (62, 72,73,123).

Im Widerspruch hierzu fand BARTSCH (1975) keine erhöhte Rate an Austauschaberrationen bei Phenytoin- und Primidon-Exponierten Epileptikern.

In vergleichbaren Untersuchungen (11,12,38,127,128,129) ist die Zahl der Chromosomen- und Chromatidaustausch-aberrationen (asymmetrische und nicht-homologe Chromatid-austausche, dizentrische Chromosomen und Ringchromosomen) 3 - 4 mal so hoch bei behandelten Epileptikern wie bei Kontrollen (72,73) (Tabelle 3):

Tabelle 3 Austauschaberrationen bei Gesunden und Epileptikern unter Antikonvulsiva in 48-Stunden-Lymphozyten-Kulturen

| Probanden (N) u. Medikation | analys. Mitosen (n) | Austauschabberationen pro 10 Mitosen | Autor |
|---|---|---|---|
| Kontrollen (71) | 14 164 | 11 269 | (73) |
| Epileptiker (6) CBZ + Prim. | 1 200 | 50 000 | (73) |
| Epileptiker (10) CBZ + DPH | 2 000 | 35 000 | (73) |
| Epileptiker (10 CBZ | 2 000 | 45 000 | (72) |
| Epileptiker (14) ohne Therapie | 2 800 | 32 143 | (72) |

Abkürzungen: CBZ = Carbamazepin; Prim. = Primidon;
DPH = Diphenylhydantoin

Bei Kindern antikonvulsiv behandelter Mütter wurden ebenfalls gehäuft Chromosomenaberrationen nachgewiesen (62, 123); während des ersten Lebensmonats bestand eine Korrelation zwischen der Rate der Chromosomenaberrationen bei Mutter und Kind (62), später fielen die Werte bei den Kindern rasch ab (62,123).

Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung und ein direkter Zusammenhang mit der Art des eingenommenen Antikonvulsivums wurden nicht gefunden (62,123).

In-vitro-Exposition menschlicher Lymphozyten mit Diphenylhydantoin, Carbamazepin oder Barbituraten erbrachten bei therapeutischen Konzentrationen meist keinen Nachweis einer erhöhten Aberrationsrate im Vergleich zu Kontrollkulturen (17,22,72,159). Bei Versuchen mit in vivo toxischen Konzentrationen der Antikonvulsiva wurden widersprüchliche Ergebnisse erzielt (24,25,72,118).

Die Ergebnisse der Chromosomenanalysen bei behandelten Epileptikern deuten auf einen schädigenden Einfluß der Antikonvulsiva auf den Zellkern hin.

## 2.7 Frühkindliche Mortalität und Gerinnungsstörungen bei Kindern behandelter epileptischer Mütter

Im Vergleich zu Kindern gesunder Mütter ist die perinatale Mortalität bei Kindern epileptischer Mütter größer (18,116, 157). Dies wurde auf das häufige Auftreten von Fehlbildungen und Hämorrhagien bei diesen Kindern zurückgeführt (157).

Mehr als 50 Fälle mit perinatalen Gerinnungsstörungen wurden veröffentlicht (2,14,15,29,36,44,45,74,84,91,101,113, 117,155,157,160,169,170).

In einer prospektiven Untersuchung fanden MOUNTAIN et al. (1970), daß bei 50 % der Kinder antikonvulsiv behandelter Mütter eine perinatale Gerinnungsstörung vorlag. Der Gerinnungsstörung lag meist ein Mangel der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X zugrunde (29,101, 117,160), der durch Vitamin-K-Gabe größtenteils verhindert werden kann (50,51).

Die Gerinnungsstörung wurde nach Barbiturat- (14,101,117), Primidon- (14,101,117) und Phenytoin-Exposition (29,155, 160) beobachtet.

Blutungen wurden auch bei Mäusen (67) und Ratten (155) nach Phenytoin-Gabe gesehen. Die Abnahme der Konzentration des Prothrombin-Komplexes nach Antikonvulsivaeinnahme scheint dosisabhängig zu sein (155).

Der Mechanismus, der zu diesem Gerinnungsdefekt führt, ist nicht genau bekannt. Da die Gerinnungswerte der Mütter normal sind (51,52,117), die Antikonvulsiva plazentagängig sind (105),110,115) und vom Fötus nur verzögert abgebaut werden (110,115), dürfte die Synthese der Gerinnungsfaktoren in der kindlichen Leber gestört sein.

## 3. Eigene Untersuchung

### 3.1. Patienten und Methode

Aus den Archiven der Polikliniken der Nervenklinik und der Neurologischen Klinik der Universität Tübingen wurden die Akten der Patientinnen herausgesucht, bei denen die Diagnose Epilepsie gestellt worden war. Zusätzlich wurden 4 Epileptikerinnen in die Studie aufgenommen, die 1978 in der Universitäts-Frauenklinik entbunden hatten.

Von insgesamt 136 Müttern brachten 65 Mütter ihre Kinder in die Kinderklinik oder Frauenklinik zu einer Untersuchung. Zusätzlich zu diesen 109 Kindern wurden zwei verstorbene Kinder in die Studie aufgenommen. Ausführliche Arztberichte und Sektionsberichte lagen vor. Somit umfaßt die Studie 111 Kinder von 67 Müttern.

Die mütterliche und kindliche Anamnese wurde in einem ausführlichen standardisierten Interview erhoben. Die so gewonnenen Angaben wurden anhand der Unterlagen zur Anfallsbehandlung, der Informationen aus dem Mutterpaß und dem Anfallskalender, sowie mit Hilfe der Geburtsakten der Entbindungskliniken vervollständigt.

Die Kinder wurden mit drei Ärzten der Universitäts-Kinderklinik Tübingen untersucht (Prof. Dr. Majewski, Dr. Huenges, Dr. Dopfer), wozu ein spezielles Untersuchungsschema erstellt worden war (s. Abschnitt 6.1). Für die anthropometrischen Untersuchungen wurden Normtafeln nach FEINGOLD und BOSSERT (1974) KUNZE und MURKEN (1974), NELLHAUS (1968) und NICKL (1972) verwendet.

51 Kinder über 4 Jahren wurden in der Neurologischen Klinik psychologisch getestet (Dipl.-Psych. Dr. Hamster), die

psychomotorische Entwicklung der 25 Kinder unter 4 Jahren von den Pädiatern orientierend beurteilt.

Von 27 Müttern und 41 Kindern wurden am Institut für Genetik Berlin (Prof. Obe) 48-Stunden-Kulturen von Lymphozyten auf die Frequenz von Austauschaberrationen hin analysiert.

Die Untersuchungsbefunde der Kinder wurden nach folgenden Diagnosen geordnet:

U - unauffälliges Kind;
A - kleinere unbedeutende Auffälligkeiten;
F - Fehlbildungen, die eine Therapie erforderlich machten;
G - zerebrale Schädigungen, die sich in gröberen neurologischen Auffälligkeiten und / oder ausgeprägter geistiger Retardierung (psychologische Testung, klinische Beobachtung) zeigte;
E - Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie (100) im Sinne des von HANSON und SMITH (1975) beschriebenen 'fetalen Hydantoin-Syndroms'.

Die Diagnosen schließen sich gegenseitig aus.

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des FISHER-Tests, den U-Tests nach MANN und WHITNEY und des $X^2$-Tests am Institut für Biometrie (Dr. Deichsel) der Universität Tübingen durchgeführt.

### 3.2. Kasuistik

Es wurden 111 Kinder von 67 Epileptikerinnen untersucht. Daten zur Anamnese und zum Verlauf der Schwangerschaften sind zusammen mit einigen Befunden der Untersuchung der Kinder in den Tabellen 4 und 5 (S. 71 ff) zusammengestellt.

Im folgenden werden Kinder mit Fehlbildungen und zerebralen Schädigungen gesondert ausführlicher beschrieben.

3.2.1. Kinder mit Fehlbildungen

1. Alexandra H. (Nr. 58 in den Tabellen)
Erstes Kind einer 23-jährigen, ledigen Epileptikerin; Arbeiterin; die Mutter leidet an symptomatischen Anfällen (Absencen, generalisierte Anfälle) seit dem 13. Lebensjahr. Während der Schwangerschaft unter 300 mg Phenytoin, 750 mg Primidon und 400 mg Sultiam fast täglich Anfälle. Nach Präeklampsie Geburt zum Termin, das Fruchtwasser war grün.

Das Kind war mit 2330 g Gewicht untergewichtig (<3. Perz.), bei Kopfumfang 30,7 cm mikrozephal (<3. Perz.), die Länge 45 cm (<3. Perz.).

Das Kind verstarb kurz nach der Geburt. Die Sektion ergab eine Zwerchfellaplasie links mit Verlagerung des Dünndarmkonvoluts in den Thorax, Coecum mobile; beidseits hypoplastische Lungenflügel; Hepatomegalie; hypoplastisches Zerebellum.

2. Anette M. (Nr. 64)
Zweites Kind einer 38-jährigen, verheirateten Epileptikerin, Hausfrau, mit Anfallsleiden unklarer Genese mit psychomotorischen und generalisierten Anfällen seit dem 31. Lebensjahr; trotz 300 mg Phenytoin täglich mehrere Anfälle, gehäuft im neunten Schwangerschaftsmonat. Geburt nach vorzeitigem Blasensprung in der 39. Schwangerschaftswoche, die Plazenta war stark verkalkt.
Maße bei der Geburt: Länge 50 cm (35. Perz.), Gewicht 3350 g (45. Perz.), Kopfumfang 33 cm im Normbereich

(13. Perz.). Wegen Zyanose und Muskelhypertonie stationäre Behandlung. Nabelhernie (operiert). Untersuchung im Alter von 4 Jahren 3 Monaten: Länge 106 cm (Norm), Gewicht 18 kg (Norm), Kopfumfang 49,3 cm (Norm). 2/6° funktionelles Systolikum, Retrogenie, Epikanthus, kleiner Mund.

3. Carsten G. (Nr. 31)
Erstes Kind einer verheirateten, 19-jährigen Angestellten, die seit dem 5. Lebensjahr an symptomatischem Petit-mal mit häufigen Absencen leidet; früher erhielt sie Ethosuximid, Phenytoin und Trimethadion, seit 9 Jahren ohne Antikonvulsiva.
Schwangerschaft: Hyperemesis, sehr viele Anfälle täglich. Geburt in der 42. Schwangerschaftswoche. Am zweiten Tag Hämoptoe, operative Korrektur einer großen Zwerchfellhernie; sonst unauffällige Entwicklung; im 13. Lebensjahr Phimosensprengung.
Der körperliche Befund im Alter von 16 Jahren 3 Monaten war unauffällig. Länge 198 cm (>90. Perz.), Gewicht 66 kg (Norm), Kopfumfang 57 cm (>95. Perz.).

4. Daniela S. (Nr. 104)
Erstes Kind einer 22-jährigen, verheirateten Näherin, die seit dem 10. Lebensjahr unter symptomatischen generalisierten Anfällen leidet. Während der Schwangerschaft trotz täglich 200 mg Phenyläthylbarbiturat wenige große Anfälle.
Geburt in der 40. Schwangerschaftswoche nach vorzeitigem Blasensprung. Nabelschnurumschlingung; das Kind hatte Zeichen der Übertragung; die Körpermaße waren normal bei einer Länge von 50 cm, Gewicht 3630 g, Kopfumfang 34,5 cm.
Eine Nabelhernie wurde operiert. Die Entwicklung war unauffällig.

Der Befund im Alter von 2 Jahren 10 Monaten war unauffällig. Länge 91,7 cm (Norm), Gewicht 14,9 kg (Norm), Kopfumfang 48 cm ( 50. Perz.).

5. Dorothee E. (Nr. 19)
Erstes Kind einer 23-jährigen, verheirateten Lehrerin mit psychomotorischen Anfällen unklarer Genese seit dem 14. Lebensjahr.
Während der Schwangerschaft trotz 250 mg Primidon und 200 mg Carbamazepin monatlich ein generalisierter Anfall.
Zwillingsgeburt in der 39. Schwangerschaftswoche ohne Komplikationen; Geburtsmaße: Länge 47 cm ( 5. Perz.), Gewicht 2470 g (< 3. Perz.). Kopfumfang 33,5 cm (20. Perz.).
Das Kind mußte langfristig wegen Hüftgelenksdysplasie behandelt werden; die Entwicklung war unauffällig.
Untersuchung im Alter von 12 Jahren 4 Monaten: unauffällig. Länge 149,7 cm (Norm), Gewicht 35,3 kg (Norm), Kopfumfang 53 cm ( 50. Perz.).

6. Dorothee F. (Nr. 23)
Zweites Kind einer 35-jährigen, verheirateten Hausfrau mit genuinem Grand mal seit dem 8. Lebensjahr.
Während der Schwangerschaft wenige Anfälle bei 400 mg Phenytoin. Komplikationslose Geburt in der 38. Schwangerschaftswoche.
Geburtsmaße: Länge 49 cm ( 25. Perz.), Gewicht 3610 g (> 75. Perz.), Kopfumfang unbekannt. Ausgeprägte postnatale Hypotonie; Nabelhernie (operiert).
Untersuchung im Alter von 1 Jahr 7 Monaten: prominente Stirn, Epikanthus, verdicktes medianes oberes Frenulum; 2/6° funktionelles Systolikum; verzögerte Sprachentwicklung; jetzt antikonvulsive Medikation seit dem ersten Lebenshalbjahr. Länge 81,1 cm (Norm), Gewicht 11,7 kg (Norm), Kopfumfang 47 cm (25. Perz.).

7. Jan B. (Nr. 6)
Erstes Kind einer 24-jährigen verheirateten Angestellten, die seit dem 14. Lebensjahr an atypischen fokalen Anfällen leidet. Während der Schwangerschaft täglich 75 mg Phenobarbital, trotzdem mehrere Anfälle. Die Schwangerschaft war kompliziert durch Blutungen in Mens 1 und 5, Frühgeburtsbestrebungen und vorzeitigen Blasensprung.
Geburt in der 37. Schwangerschaftswoche.
Geburtsmaße: Länge 47 cm (10. Perz.), Gewicht 2850 g (25. Perz.), Kopfumfang 33 cm (<25. Perz.). Klumpfuß.
Trinkschwäche und Gedeihstörung in der ersten Lebenswoche.
Die Untersuchung im Alter von 4 Jahren 1 Monat ergab außer Zustand nach Korrektur des Klumpfußes keine Auffälligkeiten. Länge 99 cm (Norm), Gewicht 13,5 kg (Norm), Kopfumfang 49,4 cm ( 30. Perz.).

8. Marion M. (Nr. 63)
Erstes Kind einer 35-jährigen verheirateten Angestellten, die seit dem 31. Lebensjahr an psychomotorischen und generalisierten Anfällen unklarer Genese leidet. Während der Schwangerschaft täglich 400 mg Phenytoin, trotzdem mehrere große Anfälle; in der 35. Schwangerschaftswoche Eklampsie.
Geburt in der 37. Schwangerschaftswoche, Apgar 5-8-10.
Geburtsmaße: Länge 48 cm (18. Perz.), Gewicht 3030 g (40. Perz.), Kopfumfang 32 cm ( 10. Perz.).
Trinkschwäche und Gedeihstörung in der ersten Lebenswoche. Knickhackenfuß; Hüftgelenksdysplasie.
Untersuchung im Alter von 7 Jahren: Länge 129 cm (Norm) Gewicht 27,1 kg (Norm), Kopfumfang 50,2 cm (35. Perz.).
Hypertelorismus.

9. Patricia C. (Nr. 10)
Zweites Kind einer 29 Jahre alten verheirateten Lehrerin, die seit dem 17. Lebensjahr an symptomatischem Petit mal mit generalisierten Anfällen leidet. Während der Schwangerschaft 1000 mg Primidon und 5 mg Diazepam und ab Mens 6 zusätzlich 250 mg Phenytoin; ein generalisierter Anfall Mens 6. Die Geburt erfolgte zum Termin. Apgar 9-10-?
Geburtsmaße: Länge 48 cm (10. Perz.), Gewicht 3020 g (15. Perz.), Kopfumfang 37 cm (90. Perz.). Es wurde ein Schiefhals und Rumpftonusasymmetrie beschrieben; Hüftgelenksdysplasie beidseits.
Die Untersuchung im Alter von 2 Jahren 8 Monaten ergab eine Länge von 87 cm (Norm), Gewicht 11,3 kg (Norm), Kopfumfang 47 cm (20. Perz.). Epikanthus, verkürzter Nasenrücken, Neurologisch keine Auffälligkeiten.

10. Rainer-Uwe V. (Nr. 111)
Erstes Kind einer 36-jährigen verheirateten Rentnerin mit symptomatischem Grand mal seit dem 11. Lebensjahr. Während der Schwangerschaft unter 300 mg Phenytoin, 150 mg Phenyläthylbarbiturat, 5 mg Chlordiazepoxid und ab Mens 3 zusätzlich 30 mg Diazepam wenige große Anfälle. Schwangerschaft und Entbindung waren kompliziert durch Abortus imminens in der 14. Woche, Hyperemesis und primäre Wehenschwäche. Das Kind war asphyktisch, es bestand Streckneigung und Myoklonien. Abgar 5-?10.
Geburtsmaße: Länge 50 cm, Gewicht 3400 g, Kopfumfang 33,5 cm.
Bei der Untersuchung im Alter von 7 Jahren, 7 Monaten Länge 123,5 cm (Norm), Gewicht 27,2 kg (Norm), Kopfumfang 54 cm (95. Perz.).
Z.n. inguinaler Herniotomie im 2. Lebensjahr; Asthma, Kyphose; Endphalangenhypoplasie der Finger; Epilepsie.

11. Renate A. (Nr. 1)
Erstes Kind einer 41-jährigen, ledigen Berufslosen, die seit dem 15. Lebensjahr an Grand-mal-Epilepsie unbekannter Genese leidet. Während der Schwangerschaft täglich 300 mg Phenytoin und 15 mg Phenylbarbiturat, ab Mens 8 zusätzlich 100 mg Phenytoin. Viele generalisierte Anfälle, Präeklampsie. Geburt nach vorzeitigem Blasensprung mit Hydramnion und grünlichem Fruchtwasser.
Geburtsmaße: Länge 46 cm, Gewicht 2500 g, Kopfumfang 30 cm, Gestationsalter unbekannt. Beatmung erforderlich: Zyanose, Apathie und Hypotonie, abgeschwächte Reflexe und Automatismen.
Das Kind verstarb im Alter von 2 Monaten.
Untersuchung: Naevus flammeus im Nacken; kurze kleine Nase, Mikrognathie und kleine kurze Zunge; Zungenunterfläche mit polypösen Wucherungen; hoher Gaumen; Ohrmuscheldysplasie; flacher Thorax mit Herzbuckel, weiter Mamillenabstand, Trichterbrust; 4/6° Systolikum; schlaffe Gelenke: 4-Fingerfurche; ulnare Deviation der Phalangen, Daumen nur gering opponier- und abduzierbar. An den Füßen Hexadaktylie links; Syndaktylie der 2. und 3. Grundphalanx beidseits;
Maße bei Sektion: Länge 62 cm, Gewicht 4,7 kg. Die Sektion ergab: Mitralstresie, funktioneller Single-Ventrikel mit gemeinsamem Vorh-of, Ductus arteriosus persistens, VSD, präduktale Aortenisthmusstenose, bikuspidale Aortenklappe; links fehlende Lungenlappung; angedeutete Hufeisenniere mit kleinem tubulärem Adenom; gefäßreiches Leberhamartom; 7. Brustwirbelkörper als Halbwirbel angelegt; Uterus bikornis.

12. Sandra E. (Nr. 18)
Erstes Kind einer 20-jährigen verheirateten Angestellten, bei der seit dem 16. Lebensjahr ein Anfallsleiden unbekannter Genese mit Absencen und generalisierten Anfällen besteht. Während der Schwangerschaft unter täglich 300 mg

Phenobarbital, 500 mg Primidon und 250 mg Ethosuximid mehrere Anfälle.
Geburt in der 36. Schwangerschaftswoche bei sekundärer Wehenschwäche durch Vakuumextraktion beendet. Apgar 7-?-10.
Geburtsmaße: Länge 51,5 cm (>75. Perz.). Gewicht 3760 g (>90. Perz.); Knickhackenfüße; Tränenkanalstenose rechts; Strabismus alternans (operiert); Zyanose der Extremitäten; Entwicklung bis zum Untersuchungszeitpunkt unauffällig.

Untersuchung im Alter von 10 Jahren: Länge 142,5 cm (Norm), Gewicht 27 kg (Untergewicht), Kopfumfang 49,5 cm (<5. Perz.); 1/6° funktionelles Systolikum; Strabismus convergens; Epikanthus; Nagelhypoplasie V linke Hand.

13. Susanne S. (Nr. 100)
Zweites Kind einer 24-jährigen verheirateten Hausfrau mit symptomatischem Anfallsleiden mit Absencen und generalisierten Anfällen seit dem 18. Lebensjahr; 4 Jahre vor der Entbindung 300 mg/d Phenytoin, das vor Beginn der Schwangerschaft abgesetzt wurde; keine Anfälle; unauffällige Schwangerschaft und Geburt.
Geburtsmaße: Länge 53 cm, Gewicht 3700 g; im 2. Lebensjahr Operation einer Nabelhernie; unauffällige Entwicklung.
Untersuchung im Alter von 11 Jahren 11 Monaten: Länge 156,5 cm (Norm), Gewicht 44,5 kg (Norm) Kopfumfang 52,5 cm (>50. Perz.); unauffälliges Kind.

14. Thomas E. (Nr. 20)
Erstes Kind einer 23-jährigen Lehrerin mit Anfallsleiden unklarer Genese mit psychomotorischen Anfällen seit dem 14. Lebensjahr; während der Schwangerschaft trotz täglich 250 mg Primidon und 200 mg Carbamazepin monatlich ein generalisierter Anfall; Entbindung in der 39. Schwangerschaftswoche; Zwillingsgeburt;

Geburtsmaße: Länge 47 cm, Gewicht 2450 g, Kopfumfang 33,5 cm;
Untersuchung im Alter von 12 Jahren 4 Monaten: Länge 143,5 cm (Norm), Gewicht 30 kg (Untergewicht), Kopfumfang 52,3 cm (25. Perz.); hoher schmaler Gaumen, Retrogenie; Z.n. OP Leistenhernie rechts.

15. Wolfgang R. (Nr. 88)
Zweites Kind einer 27-jährigen verheirateten Arbeiterin mit symptomatischem Anfallsleiden mit generalisierten Anfällen seit dem 22. Lebensjahr. Hufeisenniere; während der Schwangerschaft Akkordarbeit; Hyperemesis; keine Antikonvulsiva, keine Anfälle. Geburt in der 40. Schwangerschaftswoche nach vorzeitigem Blasensprung. Geburtsmaße: Länge 50 cm (> 25. Perz.), Gewicht 3320 g (> 25. Perz.), Kopfumfang 34 cm (25. Perz.); Klumpfuß rechts.
Untersuchung im Alter von 12 Jahren 5 Monaten: Länge 147 cm (Norm), Gewicht 41 kg (Norm), Kopfumfang 53 cm (< 50. Perz.);
Z.n. operativer Korrektur eines Klumpfußes rechts; Leistenhoden beidseits; auffallend viele große Pigmentnaevi.

16. Wolfgang T. (Nr. 107)
Drittes Kind einer 27-jährigen verheirateten Hausfrau mit Anfallsleiden unbekannter Genese mit Absencen und generalisierten Anfällen seit dem 15. Lebensjahr. Während der Schwangerschaft einige Anfälle unter täglich 200 mg Phenytoin, Schwangerschaft kompliziert durch Hyperemesis und Hydramnion.
Spontangeburt zum Termin. Geburtsmaße: Länge 53 cm, Gewicht 3500 g. Entwicklung: Lernschwierigkeiten, sonst unauffällig.
Untersuchung im Alter von 17 Jahren 5 Monaten: Länge 181 cm (Norm), Gewicht 76,5 kg (Norm) Kopfumfang 57 cm

(75. Perz.); Z.n. Leistenhernie rechts (operiert).

3.2.2. Kinder mit zerebralen Schädigungen

1. Bernd G. (Nr. 35)
Zweites Kind einer 38-jährigen, ledigen, berenteten Epileptikerin mit Anfallsleiden unbekannter Genese seit dem 24. Lebensjahr mit generalisierten Anfällen. Während der Schwangerschaft starke psychische Belastung; trotz 200 mg Phenytoin täglich einige Anfälle. Geburt in der 39. Schwangerschaftswoche; die Plazenta wies Infarkte auf.
Das Kind war mit einem Gewicht von 2260 g (<3. Perz.) bei 46 cm Länge (<3. Perz.) und Kopfumfang 33,5 cm (10. Perz.) hypotroph. Postnatal bestand Trinkschwäche und eine Gedeihstörung. Leistenbruch rechts (operiert), Pendelhoden links; Nabelbruch (operiert); angeborene Schwerhörigkeit; dysplastische Zeichen: Retrogenie, Mikrogenie, tief angesetzte Ohren; antimongoloide Lidachsen; neurologisch stark auffällig.
Bei der Untersuchung im Alter von 7 Jahren 9 Monaten zeigten sich die bei der Geburt beschriebenen Merkmale sowie ein schmaler Schädel, hohe und prominente Stirn, überstreckbare Gelenke, Idiotie; die Länge 124 cm (Norm), Gewicht 22 kg (Norm), Kopfumfang 52,5 cm (>50. Perz.).

2. Gerd H. (Nr. 42)
Drittes Kind einer 27-jährigen verheirateten Hausfrau mit genuinem Grand mal und Absencen seit dem 19. Lebensjahr. Wenige große Anfälle während der Schwangerschaft trotz täglich 300 mg Phenytoin und 45 mg Phenobarbital. Geburt in der 42. Schwangerschaftswoche; Geburtsmaße: Länge 52 cm (>50. Perz.), Gewicht 3600 g (>50. Perz.), Kopfumfang 36 cm ( 75. Perz.).

Untersuchung im Alter von 10 Jahren: Länge 135 cm (Norm), Gewicht 24 kg (Untergewicht), Kopfumfang 51,2 cm (25. Perz.). Retrogenie, sonst ohne körperliche Auffälligkeiten; IQ 77, unter der Altersnorm liegende Differenzierung, verlangsamte geistige Arbeit bei altersgemäßen motorischen und feinmotorischen Leistungen im Test. Niedrige Leistungsmotivation; Sonderschüler für Lernbehinderte.

3. Günther B. (Nr. 4)
Erstes Kind einer 18-jährigen verheirateten Berufslosen mit genuinem Grand mal seit dem 12. Lebensjahr. Während der Schwangerschaft wenige Anfälle nach Mens 4 unter Medikation mit täglich 75 mg Phenobyrbital und 375 mg Primidon. Entbindung durch Vakuumextraktion während eines großen Anfalls in der 40. Woche.
Geburtsmaße: Länge 49 cm (>10. Perz.), Gewicht 2600 g (<3. Perz.), Kopfumfang 32 cm ( 3. Perz.); Nabelschnurumschlingung.
Untersuchung im Alter von 9 Jahren 5 Monaten:
Länge 128 cm (unterer Normbereich), Gewicht 22,5 kg (Untergewicht), Kopfumfang 48,5 cm (<3. Perz.). Epilepsie; Hodenhochstand; vergröberte Gesichtszüge mit vollen Lippen, Hypertelorismus. IQ 84; unterste Grenze des von seiner Altersklasse erwarteten intellektuellen Leistungsniveaus; altersgemäße motorische Entwicklung. Lese- und Rechtschreibschwäche; kommt in der Volksschule nicht mit.

4. Heike H. (Nr. 40).
Erstes Kind einer 23-jährigen verheirateten Arbeiterin mit genuinem Grand mal und Absencen seit dem 19. Lebensjahr. Während der Schwangerschaft einige Anfälle, häufiger ab Mens 7 trotz Medikation mit 400 mg Phenytoin täglich, ab Mens 7 500 mg Phenytoin und 15 mg Phenybarbital

täglich. Protrahierte Geburt in der 40. Woche. Geburtsmaße: Länge 54 cm (>90. Perz.), Gewicht 3500 g ( 50. Perz.), Kopfumfang 36 cm (75. Perz.). Entwicklung bis zum Schulalter angeblich unauffällig, jedoch Enuresis bis fast 14 Jahre.
Untersuchung im Alter von 14 Jahren 4 Monaten: Länge 158 cm (Norm), Gewicht 58 kg (Norm), Kopfumfang 56 cm (85. Perz.); vergröberte Facies, verbreiteter Nasenrücken, Ohren schwach ausgeformt; Struma diffusa. Unter der Norm liegendes intellektuelles Leistungsniveau, IQ 73; altersgemäße motorische Entwicklung.

5. Marco G. (Nr. 25)
Zweites Kind einer 25-jährigen verheirateten Akkordarbeiterin mit psychomotorischen und großen Anfällen seit dem 16. Lebensjahr. Während der Schwangerschaft besondere psychische Streßsituation; viele generalisierte Anfälle; täglich 750 mg Primidon (ab Mens 7 1000 mg) und Ethosuximid 500 mg. Protrahierte Geburt mit sekundärer Wehenschwäche; Übertragungszeichen beim Kind; Geburtsmaße: Länge 49 cm, Gewicht 3190 g, Kopfumfang 35,5 cm; Hirnblutung; Hydrozephalusentwicklung; Apnoen und Krampfanfälle in der Neugeborenenphase; Gedeihstörung. Entwicklung stark retardiert: Gehen mit 2 Jahren, Sprechen nur Einzelworte bis zum Untersuchungsalter 11 Jahre 3 Monate. Hier waren die Körpermaße: Länge 133 cm (unterhalb der Norm), Gewicht nicht feststellbar, Kopfumfang 54 cm (> 50. Perz.); grobe Gesichtszüge; Pudenz-Heyer-Ventil; Strabismus, Pupillen nicht in gleicher Horizontalebene; Ohrläppchen angewachsen; Idiotie; war mit den vorgesehenen Verfahren nicht zu testen; Kommunikation war nicht möglich.

6. Nicole N. (Nr. 72)
Zweites Kind einer 7-Gravida im Alter von 32 Jahren; verheiratet, Hausfrau; seit dem 7. Lebensjahr symptomatisches Anfallsleiden mit fokalen und generalisierten Anfällen. Während der Schwangerschaft täglich Anfälle, im 6. Monat mehrstündiger Status epilepticus; Clonazepam 1,5 mg, Phenytoin 100 mg, Phenobarbital 15 mg; ab Mens 6: Primidon 750 mg, Carbamazepin 600 mg. Geburtseinleitung in der 38. Woche. Komplikationslose Entbindung. Apgar 8-9-10.
Geburtsmaße: Länge 48 cm (>10. Perz.), Gewicht 2240 g (<3. Perz.), Kopfumfang 31,5 cm (<3. Perz.).
Untersuchung im Alter von 14 Tagen: Länge 48 cm, Gewicht 2300 g, Kopfumfang 31,5 cm (<3. Perz.); fliehende Stirn, rechte Lidspalte kleiner als linke; breite Nasenwurzel, Nasenrücken verkürzt; Fontanelle fast geschlossen; Hypoplasie aller Zehennägel; funktionelles Systolikum. Trinkfaul und verschlafen.
Bei neurologischer Nachuntersuchung im dritten Lebensmonat war das Kind retardiert.

7. Paul O. (Nr. 75)
Zweites Kind einer 25-jährigen verheirateten Hausfrau mit genuinem Grand mal seit dem 13. Lebensjahr. Während der Schwangerschaft einige Anfälle, gehäuft in Mens 3 und 4. Medikation mit täglich 100 mg Phenytoin und 100 mg Phenyläthylbarbiturat. Entbindung zu Hause ohne Komplikationen in der 40. Woche.
Geburtsmaße: Länge 53 cm (>75. Perz.), Gewicht 3250 g (25. Perz.), Kopfumfang 34 cm (>25. Perz.).
Entwicklung: Trinkschwäche und Gedeihstörung bis zum 6. Lebensmonat; erster Krampfanfall mit 1 1/2 Jahren, seitdem antikonvulsive Behandlung mit Primidon; weitere Anfälle.

Untersuchung im Alter von 4 Jahren 4 Monaten: körperlich altersentsprechend entwickelt. Länge 105 cm, Gewicht 17 kg Kopfumfang 49,5 cm. Hypertolorismus, breite und flache Nasenwurzel; psychisch und intellektuell retardiert.

8. Silke G. (Nr. 24)
Erstes Kind einer 23-jährigen verheirateten Akkordarbeiterin mit genuinem Anfallsleiden mit psychomotorischen und generalisierten Anfällen. Während der Schwangerschaft auch im ersten Trimenon viele Anfälle trotz täglich 1000 mg Primidon. Schwangerschaft kompliziert durch Blutung Mens 2, Gestose und ausgeprägte psychische Belastung.
Protrahierte Geburt in der 39. Woche mit sekundärer Wehenschwäche; Nabelschnurumschlingung; Apgar 1. Min: 6, schlaff. Geburtsmaße: Länge 52 cm (< 75. Perz.), Gewicht 3380 g (> 50. Perz.), Kopfumfang unbekannt.
Entwicklung: langsam, jedoch noch im Normbereich; Anfälle im Kleinkind- und Schulalter.
Untersuchung im Alter von 13 Jahren 10 Monaten: Länge 151 cm (Norm), Gewicht 45,7 kg (Norm), Kopfumfang 52 cm (20. Perz.). Hoher enger Gaumen; Brachyphalangie des fünften Zehenstrahls beidseits.
IQ 71; besucht Sonderschule für Lernbehinderte, kommt jedoch schlecht mit; unter der Norm liegende konzentrative Belastbarkeit; altersentsprechende motorische Entwicklung.

## 3.3. Häufigkeiten

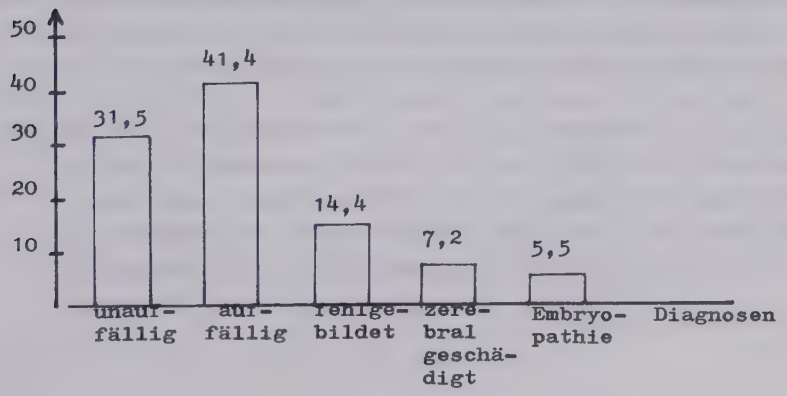
111 Schwangerschaftsanamnesen und Kinder von 67 Mütter wurden analysiert, um Faktoren zu gewinnen, die mit der Entstehung und Ausprägung von Fehlbildungen und zerebralen Schädigungen in Zusammenhang stehen könnten.

Angaben zur Häufigkeit von Merkmalen beziehen sich in der Regel auf die angegebene Gruppengröße. Bei den Angaben zur Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie werden andere Bezugsgrößen angegeben, da zwei verstorbene Kinder nicht auf die Merkmale dieses Syndroms untersucht werden konnten.

### 3.3.1 Häufigkeit der Diagnosen der Kinder im gesamten Kollektiv

Bei 46 von 111 (= 41,4 %) Kindern wurden geringfügige Auffälligkeiten gefunden, 35 von 111 (= 31,5 %) Kinder waren unauffällig. Fehlbildungen hatten 14,4 % (16/111) der Kinder, zerebrale Schädigungen wurden bei 7,2 % (8/111) der Kinder diagnostiziert. Die Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie wurde bei 5 von 109 (= 5,5 %) Kindern beobachtet.
Die Ergebnisse sind in Abb. 1 graphisch dargestellt.

Häufigkeit der Diagnosen in %



3.3.2 Medikamenteneinnahme

In 93 von 111 (= 83,8 %) Schwangerschaften nahmen die Mütter während der ersten drei Monate Antikonvulsiva.

3.3.2.1. Art der Antikonvulsiva

Die Medikamenteneinnahme wird in Tabelle 6 analysiert.

Tabelle 6: Einnahme von Antikonvulsiva während 93 Schwangerschaften (die Summen sind größer als 93 oder 100 %, da häufig mehrere Antikonvulsiva gleichzeitig eingenommen wurden)

| Antikonvulsivum | Häufigkeit bei 93 Schwangersch. | |
|---|---|---|
| Hydantoin-Derivate | 58/93 | (62,4 %) |
| Barbiturate | 38/93 | (40,9 %) |
| Primidon | 27/93 | (29,0 %) |
| Carbamazepin | 10/93 | (10,8 %) |
| Diazepam | 10/93 | (10,8 %) |
| Suximide | 6/93 | ( 6,5 %) |
| Sultiam | 2/93 | ( 2,2 %) |
| Valproinat | 2/93 | ( 2,2 %) |
| Clonazepam | 1/93 | ( 1,1 %) |

Nur Hydantoine, Barbiturate und Primidon wurden während einer größeren Anzahl von Schwangerschaften eingenommen. Nur diese können deshalb statistisch ausgewertet werden.

3.3.2.2. Da Primidon partiell zu Phenobarbital verstoffwechselt wird (78), wird es in der Zusammenstellung der Medikamenteneinnahme der Barbiturat-Gruppe zugerechnet. Die Diagnosen der Kinder verteilen sich in Abhängigkeit von der Art des Antikonvulsivums wie folgt (Tabelle 7):

Tabelle 7

| Medikamente (Anzahl der SS) | Diagnosenhäufigkeit n (x%) U | A | F | G | HB-E |
|---|---|---|---|---|---|
| Barbiturate (18) | 6 (33,3) | 6 (33,3) | 2 (11,2) | 4 (22,2) | - |
| Hydantoine (28) | 9 (32,1) | 11 (39,3) | 4 (14,3) | 2 (7,15) | 2 (7,15) |
| Hydantoin u. Barbiturate (18) | 2 (11,1) | 11 (61,1) | 1 ( 5,5) | 1 ( 5,5) | 3 (16,8) |
| Verschiedene (29) | 9 (31) | 12 (41,4) | 6 (20,7) | 1 (3,45) | 1 (3,45) |
| Ohne Medikamente (18) | 9 (50) | 6 (33,3) | 3 (16,7 | - | - |

Die Analyse der Tabelle ergibt folgendes:

Unauffällige Kinder waren intrauterin häufig keinen Antikonvulsiva ausgesetzt.

Auffälligkeiten bei Kindern wurden besonders dann beobachtet, wenn die Mütter ausschließlich Hydantoine zusammen mit Barbituraten oder Primidon eingenommen hatten.

Das Vorkommen von Fehlbildungen und die Art der antikonvulsiven Medikation lassen keinen Zusammenhang erkennen. Schädigungen traten besonders häufig bei Barbiturat-Einnahme auf.

Die Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie wurde nur beobachtet, wenn die Mutter während der Schwangerschaft Antikonvulsiva eingenommen hatte. Das Risiko für diese Embryopathie ist bei kombinierter Behandlung mit Hydantoinen und Barbituraten deutlich höher als bei Monotherapie mit einer dieser Substanzen.

### 3.3.3. Auswirkungen von Anfällen während der Schwangerschaft auf die Nachkommen

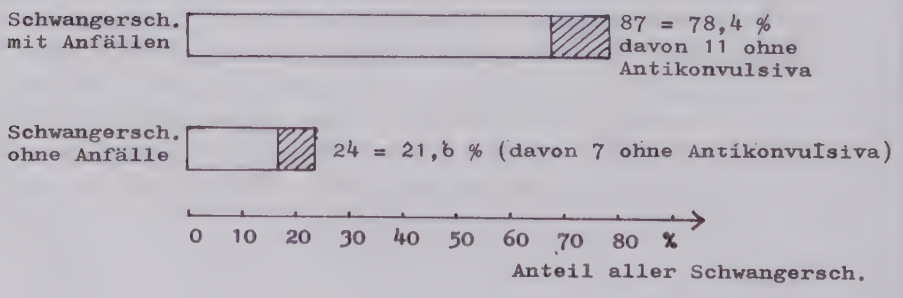
Anfälle führen zu Veränderungen der Partialdrucke der Blutgase (130,163); bei einer Schwangeren hat dies Auswirkungen auf den plazenta-fetalen Kreislauf (163). Kurzfristige wie stundenlange Normabweichungen der Gasdrucke führten in Tierversuchen zu fetalen oder embryonalen Schädigungen (69,70, 71,99).

In dieser Studie konnte nicht eindeutig abgegrenzt werden, welche Mütter nur in den ersten drei Monaten ihrer Schwangerschaft epileptische Anfälle erlitten. Deshalb wurde untersucht, ob Anfälle während der gesamten Schwangerschaft Einfluß auf zerebrale Schäden und (bedingt) auf Fehlbildungen der Nachkommen haben können.

3.3.3.1 In 24 von 111 (= 21,6 %) Schwangerschaften ereigneten sich keine Anfälle; in sieben dieser Schwangerschaften nahm die Mutter kein Antikonvulsivum ein.

Von 87 Schwangerschaften mit Anfällen wurde in 11 kein Antikonvulsivum eingenommen.

Abb. 2 Häufigkeit von Schwangerschaften mit Anfällen mit oder ohne Antikonvulsiva-Einnahme der Mütter



3.3.3.2 Vergleichbar sind nur die Befunde an Kindern antikonvulsiv behandelter Epileptikerinnen. Diese Befunde werden in Relation zur mütterlichen Anamnese in Abbildung 3 aufgeschlüsselt.

Abb. 3

Befunde der Kinder in Abhängigkeit von Anfallsanamnese während der Schwangerschaft.

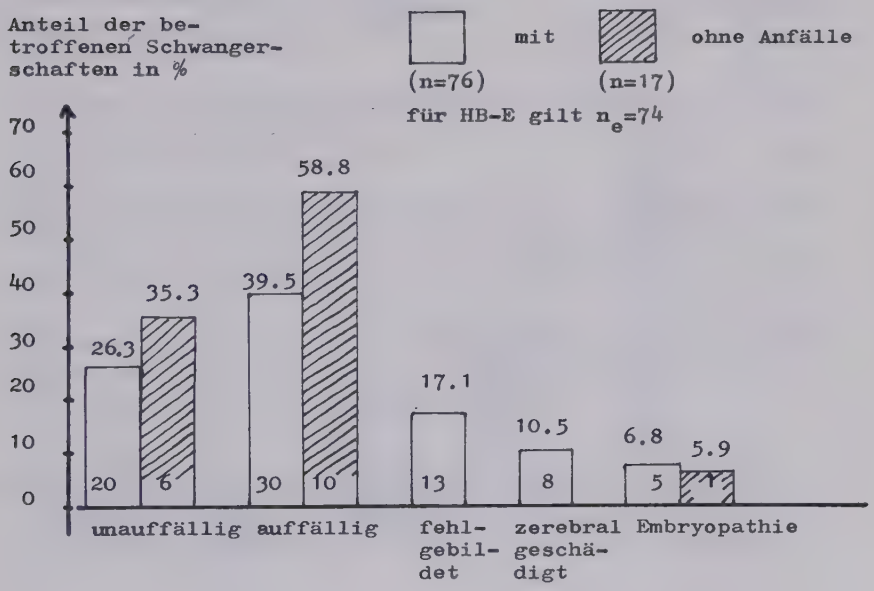
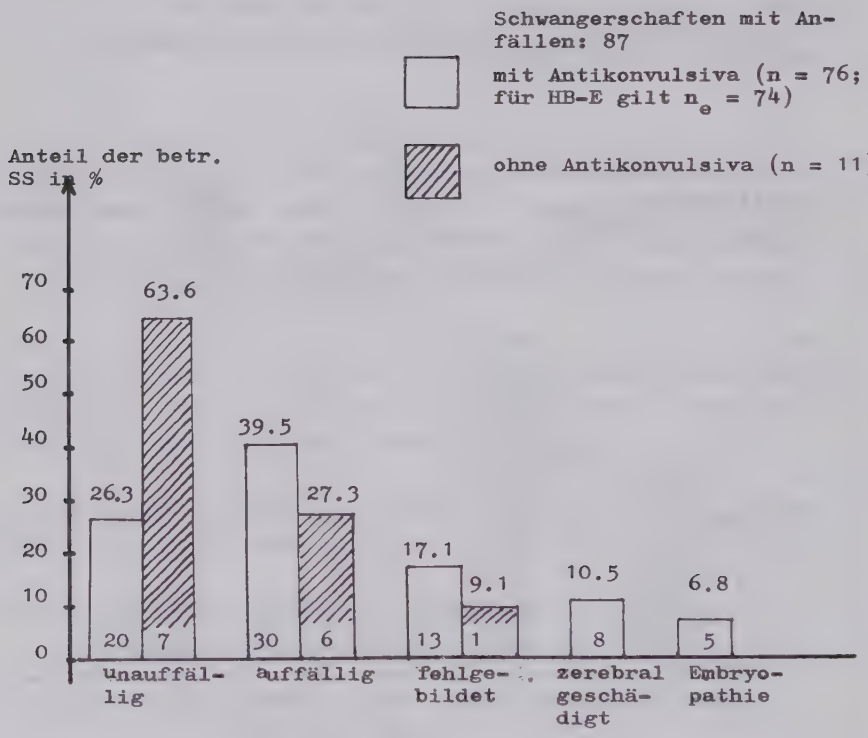



Abbildung 3 ergibt, daß Fehlbildungen signifikant ($P<0,05$) und zerebrale Schädigungen ohne Dysmorphien wesentlich häufiger bei Kindern aus Schwangerschaften mit Anfällen auftraten.

3.3.3.3. Einfluß der Antikonvulsiva auf Kinder von Müttern mit Anfällen während der Schwangerschaft (Abb. 4).

Abb. 4



Von Müttern mit Anfällen und Antikonvulsivmedikation während der Schwangerschaft wurden deutlich mehr fehlgebildete und zerebral geschädigte Kinder geboren als von Müttern, die zwar Anfälle während der Schwangerschaft erlitten, jedoch keine Antikonvulsiva einnahmen.

Diese Unterschiede sind jedoch statistisch nicht signifikant.

3.3.4. Beziehung zwischen der Ätiologie der mütterlichen Epilepsie und den Befunden der Kinder.

3.3.4.1. Definitionen

Es wurde zwischen 'symptomatischen' und'genuinen" Anfallsleiden unterschieden.

Bei 'symptomatischen' Anfallsleiden war in der Regel ein Fokus im EEG nachweisbar, klinisch traten sie als fokale oder sekundär generalisierte Anfälle auf.

Ätiologisch kommen primär zerebrale Schäden (Tumor, Geburtstrauma u.ä.) oder sekundär zerebrale Schäden, z.B. im Rahmen internistischer Erkrankungen in Betracht.

'Genuine' Epilepsien wurden diagnostiziert, wenn in der Anamnese und im klinischen Befund nichts auf eine Hirnschädigung oder einen Fokus hinwies. Diese Anfallsleiden setzten überwiegend während der Pubertät ein.

Genetische Faktoren haben bei den genuinen Epilepsien eine größere Bedeutung für die Manifestation von Anfällen als bei symptomatischen Epilepsien.

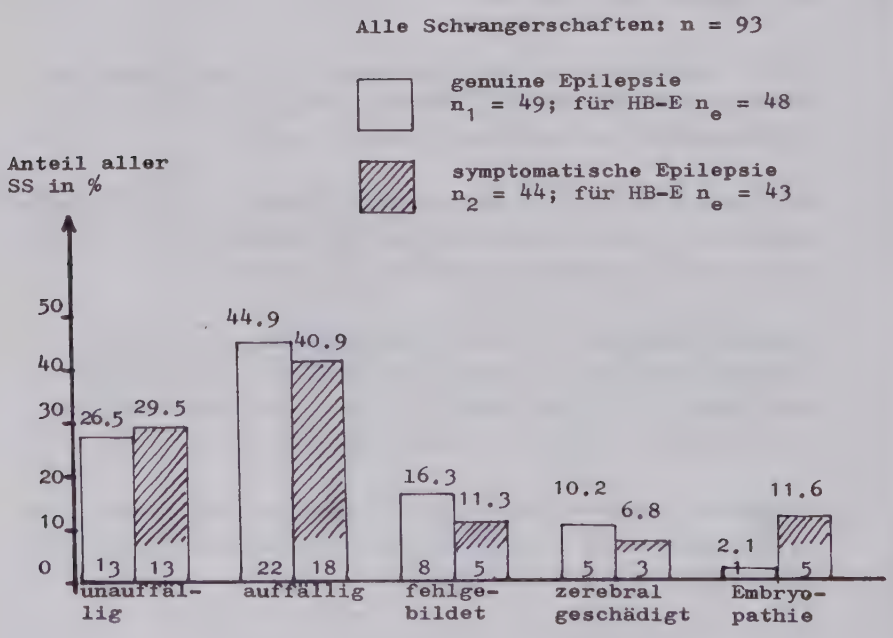
3.3.4.2. Befunde der Kinder

Insgesamt wurde bei den Müttern von 56 von 111 Kindern eine genuine Epilepsie diagnostiziert, bei den übrigen ein symptomatisches Anfallsleiden.

Es wurden nur die 93 Schwangerschaften mit Antikonvulsiva-Einnahme berücksichtigt, um einen möglichen Einfluß der Medikamente auf die Verteilung der Merkmale innerhalb der Kindergruppe möglichst konstant zu halten.

Abbildung 5 gibt die Befunde der Kinder in Relation zur Ätiologie der mütterlichen Epilepsie wieder.

Abb. 5



Bei genuiner Epilepsie wurden geringfügig häufiger fehlgebildete und zerebral geschädigte Kinder geboren als bei symptomatischem Anfallsleiden. Daraus läßt sich kein Einfluß genetischer Faktoren ablesen.

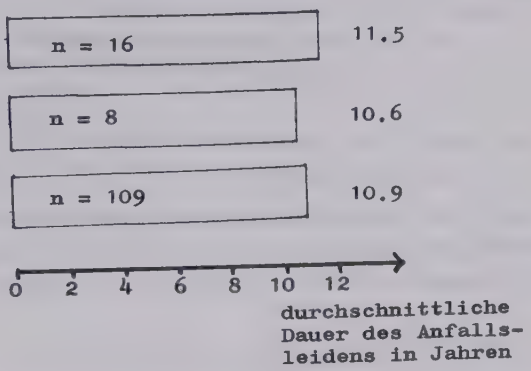
### 3.3.5. Weitere mütterliche Faktoren mit möglichen Einflüssen auf die Nachkommen.

#### 3.3.5.1 Dauer des Anfallsleidens

Bei 67 Müttern bestand das Anfallsleiden zum Zeitpunkt der Geburt des Kindes im Mittel 10,9 Jahre lang. Die Streuung reicht von einem bis zu 27 Jahren (vgl. Tab. 5).

In Abb. 6 ist die Dauer des Anfallsleidens bei Müttern dargestellt, die fehlgebildete oder zerebral geschädigte Kinder geboren hatten.

Abb. 6

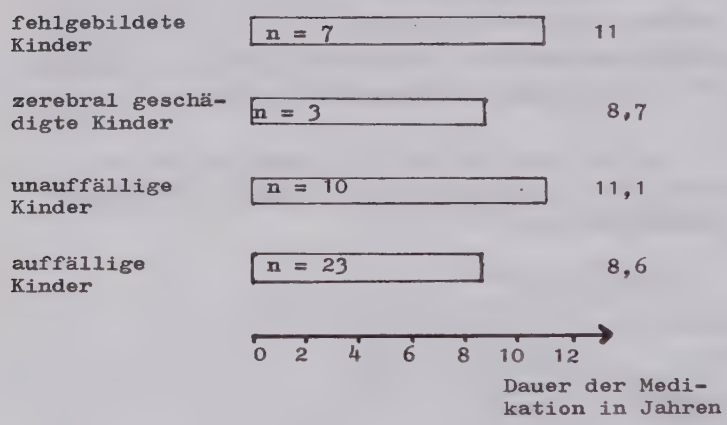



Es läßt sich kein Einfluß der Dauer der mütterlichen Erkrankung auf die Befunde der Kinder erkennen.

3.3.5.2. Dauer der Antikonvulsiva-Medikation

Die Mütter von 47 Kindern nahmen vor der Geburt ihrer Kinder im Mittel 9,7 Jahre lang Antikonvulsiva ein (vgl. Tab. 5). Die Streuung reicht von einem bis zu 26 Jahren. Abb. 7 stellt die Dauer der antikonvulsiven Medikation der Mütter den ausgewählten Befunden der Kinder gegenüber.

Abb. 7




Es läßt sich kein Einfluß der Dauer der mütterlichen Medikamenten-Einnahme auf das Vorkommen von Fehlbildungen und zerebralen Schädigungen bei den Kindern erkennen.

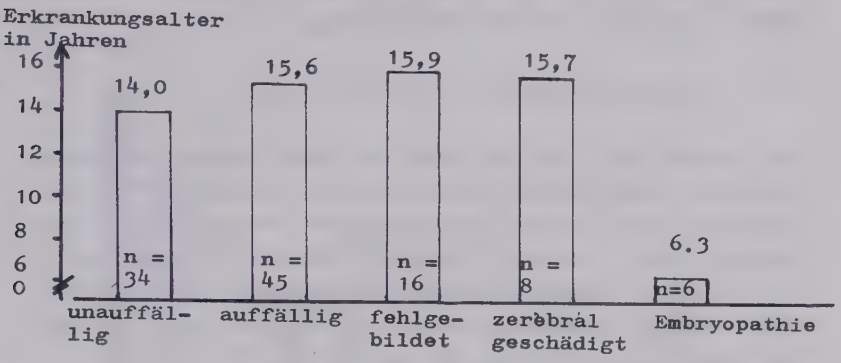
3.3.5.3. Erkrankungsalter der Mütter

Im Mittel erkrankten die 67 Mütter im Alter von 14,9 Jahren bei einer Streuung vom 2. bis zum 34. Lebensjahr (vgl. Tabelle 5).

Abb. 8 zeigt das mittlere Erkrankungsalter der Mütter in Relation zu den Befunden der Kinder.

Mütter von Kindern mit der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie erkrankten deutlich früher als die anderen Mütter.

Abb. 8

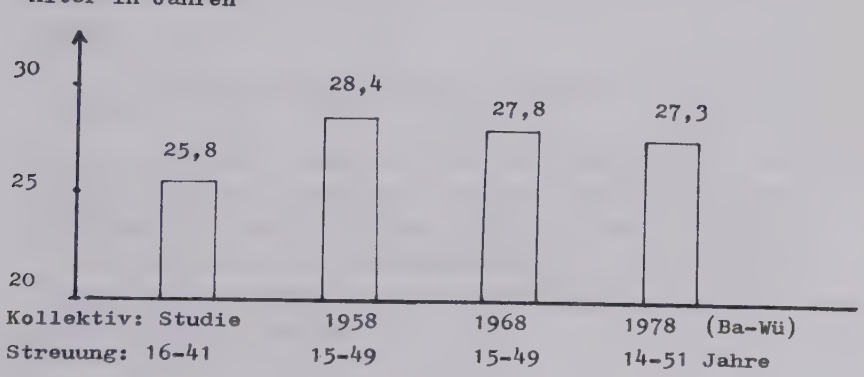



3.3.5.4. Alter der Mütter bei Geburt der Kinder

Bei 67 Müttern mit 111 Schwangerschaften betrug das Gebäralter im Mittel 25,8 Jahre (Streuung von 16 - 41 Jahre) und ist damit etwas niedriger als der Durchschnittswert vergleichbarer Jahrgänge in Baden-Württemberg (176).

Einen Vergleich mit den Geburtsjahrgängen 1958, 1968 und 1978 in Baden-Württemberg gibt die folgende Abbildung:

Abb. 9



Es ist auffällig, daß Mütter von Kindern mit Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie ihre Kinder relativ jung geboren hatten (Mittelwert 20,7 Jahre (vgl. Tab. 5). Bei der geringen Anzahl der Mütter (n = 6) läßt sich diese Beobachtung jedoch statistisch nicht überprüfen.

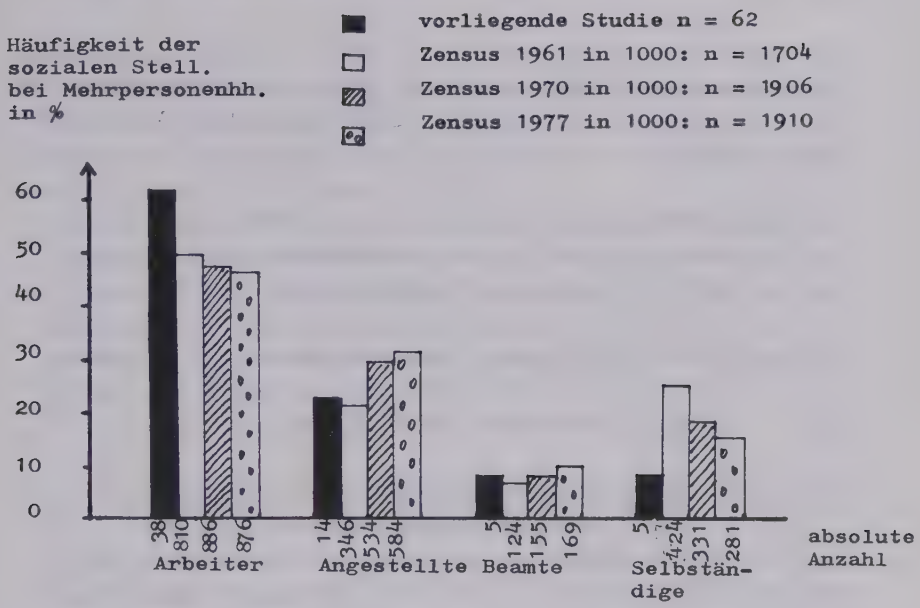
### 3.3.6. Soziale Stellung der Elternfamilie

Die soziale Stellung der Familien wurde anhand des Berufsstands des Hauptverdieners der Familie eingeschätzt. Als Vergleichsdaten dienen Erhebungen der Volkszählung in Baden-Württemberg von 1961 und 1970 und des Mikrozensus von 1977 (176) der Mehrpersonenhaushalte. Alle Kinder dieser Studie wurden im Zeitraum zwischen 1958 und 1978 in Baden-Württemberg geboren, der Median ist 1971.

Wir berücksichtigten nur 62 Haushalte (106 Kinder) mit erwerbstätigem Haushaltsvorstand, da eine Interpretation der Vergleichsdaten bei nicht erwerbstätigem Haushaltsvorstand nicht genügend genau und aussagekräftig sein kann (60).

#### 3.3.6.1. Gegenüberstellung der 62 Haushalte dieser Studie und der Bevölkerung Baden-Württembergs der Jahre 1961, 1970 und 1977, aufgeteilt nach Haushalten von Selbständigen, Beamten, Angestellten und Arbeitern.

Abb. 10




Nach Abb. 10 sind Familien der Arbeiterschicht in dieser Studie deutlich überrepräsentiert (61,3 % zu 46,5 % 1970), während Selbständige weniger vertreten waren.

Das Kollektiv dieser Studie gleicht nicht der Gesamtbevölkerung Baden-Württembergs, die Mehrzahl der Epileptikerinnen sind eher den unteren sozialen Schichten zuzuzählen.

### 3.3.6.2. Sozialer Status und Familiengröße

Die mittlere Anzahl der Kinder der von uns untersuchten Epileptikerinnen war bei Selbständigen, Angestellten und Arbeitern etwa gleich groß: die rechnerischen Mittelwerte sind 1,41, 1,64 und 1,63 Kinder pro Familie. Beamtenfamilien konnten wegen ihrer geringen Zahl in der Studie nicht berücksichtigt werden.

### 3.3.6.3. Soziale Stellung der Eltern und Diagnosen der Kinder

Fünf von 23 (= 21,7 %) Kindern aus der Angestelltenschicht waren fehlgebildet und fünf von 62 (= 8,1 %) Kindern aus der Arbeiterschicht.

Zerebrale Schädigungen sind mit 12,9 % (8/62) bei Kindern aus der Arbeiterschicht dreimal so häufig wie bei Kindern aus der Angestelltenschicht (1/23 = 4,3 %).

Die Unterschiede sind jedoch statistisch nicht signifikant.

### 3.3.7. Befunde der Kinder (vgl. auch Tab. 4)

### 3.3.7.1. Befunde zum Zeitpunkt der Geburt

Von 82 Kindern konnte der Kopfumfang bei der Geburt ermittelt werden. Bei 8 von 82 (= 9,8 %) der Kinder lagen die Werte unterhalb der dritten Perzentile eines Vergleichskollektivs nach NICKL (1972). Mikrozephalie war bei Kindern aus Schwangerschaften mit antikonvulsiver Therapie mit 8 von 67 signifikant ($p<0,05$) häufiger als bei Kindern aus Schwangerschaften ohne Antikonvulsiva (0/15), insgesamt jedoch nicht signifikant häufiger als in der Normalbevölkerung.

12 von 103 Neugeborenen (= 11,65 %) hatten ein Geburtsgewicht unterhalb der 10ten Perzentile einer Vergleichspopulation (nach NICKL 1972), 3 von 100 eine Geburtsgröße unterhalb der dritten Perzentile.

Signifikante Unterschiede zur Normalbevölkerung und Differenzen in Abhängigkeit von der Medikamenteneinnahme der Mutter bestanden nicht.

### 3.3.7.2. Maße zum Zeitpunkt der Untersuchung

Bei den Kindern, die intrauterin Antikonvulsiva ausgesetzt waren, wurde postnataler Minderwuchs und Untergewicht (Normalwerte nach KUNZE und MURKEN 1974) nur selten beobachtet: Minderwuchs bei 1/91 Kindern (= 1,1 %), Untergewicht bei 2/92 Kindern (= 2,2 %).

11 % (8/91) der Kinder mit Medikamentenexposition waren mikrozephal (Normalwerte nach NELLHAUS 1968), damit trat Mikrozephalie bei antikonvulsivaexponierten Kindern signifikant häufiger auf als in der Normalbevölkerung ($p<0,05$). Keines der Kinder unbehandelter Mütter zeigte eine Normabweichung bei der anthropometrischen Untersuchung.

## 3.3.8. Häufigkeiten einzelner Auffälligkeiten und der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie

### 3.3.8.1 Auffälligkeiten

Die auffälligen, jedoch nicht pathologischen Merkmale von 91 Kindern der antikonvulsiv behandelten Mütter werden denen von 18 Kindern unbehandelter Epileptikerinnen in Tabelle 8 gegenübergestellt.

Tabelle 8

| Merkmale | mit Antikonvulsiva (n = 91) | | ohne Antikonvulsiva (n = 18) | |
|---|---|---|---|---|
| | n | % | n | % |
| Epikanthus | 22 | 24,2 | 5 | 27,8 |
| flache, breite Nasenwurzel | 20 | 22 | 1 | 5 |
| Dystopia canthorum | 14 | 15,4 | 1 | 5 |
| Hypertelorismus | 13 | 14,3 | 3 | 16,7 |
| hoher enger Gaumen | 11 | 12 | 1 | 5 |
| Retrogenie | 10 | 11 | 1 | 5 |
| dysplastische Ohrmuscheln | 10 | 11 | 2 | 11 |
| fkt. Systolikum | 10 | 11 | - | - |
| Zahnstellungsanomalie | 9 | 9,9 | - | - |
| Struma neonatorum | 7 | 7,7 | - | - |
| Leistenhoden | 6/38 | 15,8 | 2/11 | 18,2 |
| Strabismus | 5 | 5,5 | 1 | 5 |
| Hautanomalien | 5 | 5,5 | 1 | 5 |
| Visusanomalie | 4 | 4,4 | 2 | 11 |
| Haarwuchs | 4 | 4,4 | 2 | 11 |

Weitere Merkmale wurden nur bei Kindern beobachtet, deren Mutter Antikonvulsiva eingenommen hatte: Progenie 3 x, Ptosis 2 x, hypoplastische Nägel 2 x, Vier-Finger-Furche 1 x, proximal angesetzter Daumen 1 x.

Einzelmerkmale der beschriebenen Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie (23,33,39,64,65,100,147) wie Hypertelorismus, Epikanthus und Ohrmuscheldysplasie, sowie Strabismus und Visusanomalien sind in beiden Gruppen etwa gleich häufig.

Einige Merkmale sind in der Gruppe der Kinder antikonvulsiv behandelter Mütter deutlich häufiger:
hoher, enger Gaumen; Dystopia cantorum; flache, breite Nasenwurzel, Zahnstellungsanomalien, Retrogenie und funktionelle Herzgeräusche. Auch dies könnten Teilmanifestationen der Embryopathie sein.

Sieben Kinder wurden mit Struma neonatorum geboren; bei sechs von ihnen läßt sich diese durch den strumigenen Effekt des Dyphenylhydantoin erklären (48). Bei einem Kind hatte die Mutter Primidon und Carbamazepin eingenommen.

3.3.8.2. Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie

Bei 6 der 109 selbst untersuchten Kinder wurde das von HANSON und SMITH (1975) beschriebene Syndrom diagnostiziert. Alle sechs Kinder waren intrauterin Phenytoin, vier Kinder zusätzlich auch anderen Antikonvulsiva ausgesetzt. (Primidon, Phenobarbital, Mephenytoin, Mesuximid).

In der Gruppe der Kinder von nicht antikonvulsiv behandelten Epileptikerinnen wurde kein Kind mit der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie beobachtet.

Die am gleichen Kollektiv durchgeführte Studie von FISCHER (1982) legt einen Zusammenhang zwischen Embryopathie und antikonvulsiver Behandlung der Mutter während der Schwangerschaft nahe. In dieser Studie wird wahrscheinlich gemacht, daß die Ausprägung der Embryopathie zwar nicht unabhängig von der Barbiturat-Einnahme ist, den Hydantoin-Derivaten jedoch die größere teratogene Potenz zuzuschreiben ist.

### 3.3.9. Mutagene Einflüsse der Antikonvulsiva?

Die Chromosomen von 83 gesunden Normalpersonen, 27 behandelten Müttern aus unserem Kollektiv und deren 41 Kindern wurden untersucht. In den Metaphasen aus Lymphozytenkulturen nach 48 Stunden wurden die Austauschaberrationen gezählt. Durch zahlreiche Publikationen (11,12,38,127,128,129) wurde bestätigt, daß durch diese Methode mutagene Einflüsse bestimmter Substanzen überprüft werden können.

Tabelle 9: Austauschaberrationen pro $10^4$ Mitosen mit Angabe der Absolutzahlen bei Müttern, Kindern und Kontrollpersonen.

| | Chromatid-austausche (homologe u. nicht homologe) | Dizentrische Chr. | Ringe | Summe der Aberrationen |
|---|---|---|---|---|
| Mütter<br>n = 27<br>4961 Mitosen | 0 | 10,08 (5) | 2,02 (1) | 12.10 (6) |
| Kinder<br>n = 41<br>7936 Mitosen | 2,5 (2) | 5,04 (4) | 2,52 (2) | 10,08 (8) |
| Kontrollen<br>n = 83<br>14 652 Mitosen | 8,2 (12) | 3,41 (5) | 0 | 11,50 (17) |

Wenn man die Summe aller Aberrationen betrachtet, wird wahrscheinlich, daß Antikonvulsiva nicht erkennbar mutagen sind.

Chromatidaustausche kamen bei den Müttern, die zum Zeitpunkt der Blutentnahme alle noch Antikonvulsiva einnahmen, nicht vor. Bei der Kontrollgruppe war gerade diese Aberration besonders häufig.

Dizentrische Chromosomen wurden bei den behandelten Müttern doppelt so häufig gefunden wie bei den Kindern und den Kontrollen.

Ringchromosomen wurden nur bei den Epileptikerinnen und ihren Kindern gefunden.

# 4. Diskussion

## 4.1. Zur Häufigkeit von Fehlbildungen

### 4.1.1. Methodische Probleme des Vergleichs zwischen publizierten Studien

Die große Anzahl der in den letzten Jahren veröffentlichten Studien zur Häufigkeit kindlicher Fehlbildungen bei Epilepsie der Mutter sind kaum vergleichbar. Sie unterscheiden sich in der Auswahl des Patientenkollektivs und der Vergleichsgruppen wie auch in der Art der Befunderhebung. Eine weitere Schwierigkeit ergibt sich aus der unterschiedlichen Klassifikation der beschriebenen Befunde und daraus, daß aufgrund der veröffentlichten Daten zum Teil nicht nachvollziehbare und nicht haltbare Schlußfolgerungen gezogen wurden (81, 82,83,87,113,126,144,158).

### 4.1.2. Häufigkeit und Pathogenese von Fehlbildungen bei Kindern epilepsiekranker Frauen

4.1.2.1.Häufigkeitsangaben für Fehlbildungen in dieser Risikogruppe wurden unter den verschiedensten Bedingungen erarbeitet (vgl. Abschnitt 2.1 und 4.1.1.), ohne daß mehrere der zur Diskussion stehenden, pathogenetisch wirksamen Faktoren gleichzeitig berücksichtigt wurden. Es ist deshalb notwendig, zu Arbeiten mit unterschiedlichen Ansätzen Bezug zu nehmen.

Das Risiko für wahrscheinlich unspezifische Fehlbildungen der Kinder epilepsiekranker Mütter ist nach der vorliegenden Studie mit oder ohne antikonvulsive Therapie der Mutter gleich groß (14 % resp. 16,7 %).

Dieses Ergebnis weicht von den meisten in der Literatur angegebenen Daten ab:

Von einigen Autoren wurde bei Antikonvulsiva-Therapie der Mutter während der Schwangerschaft gegenüber der Normalbevölkerung ein 2 - 6-faches Risiko für Fehlbildungen angegeben (9,80,85,98,112,157,167).

Die meisten Autoren fanden jedoch eine insgesamt niedrigere Frequenz von Fehlbildungen (4,9,18,33,56,58,62,80,85,86, 96,98,110,113,116,117,126,136,144,157,158,170) bei Medikamenteneinnahme der Mutter. Noch seltener fanden sie Fehlbildungen der Nachkommen, wenn die Mütter keine Antikonvulsiva eingenommen hatten.

Doch liegen auch Studien vor mit Angaben zur Fehlbildungsfrequenz wie in der vorliegenden Studie (15,41,45,74,112, 150,156,167).

Mehrere Faktoren müssen jedoch bei der Bewertung berücksichtigt werden (vgl. 1.1.):

1. Die unterschiedlichen Definitionen für Fehlbildungen. Einige Arbeiten, die nur schwere Fehlbildungen berücksichtigen, kommen zu besonders niedrigen Fehlbildungsraten (33,58,80,83,96,144,157).

   Werden auch in der vorliegenden Studie Leisten- und Nabelhernien als relativ harmlose Fehlbildungen getrennt aufgeführt, sinkt die Fehlbildungsfrequenz um die Hälfte auf ungefähr 8 %.

Tabelle 10 Häufigkeit von schweren und harmlosen Fehlbildungen bei 111 Kindern.

| | Anzahl | Häufigkeit |
|---|---|---|
| schwere Fehlbildungen | 9 | 8,1 % |
| Leisten- und Nabelhernien | 7 | 6,3 % |

2. Die große Mehrzahl der Autoren gewann die Daten aus Geburtsjournalen, für die die Befunderhebung wahrscheinlich nicht von allen Ärzten einheitlich durchgeführt worden war.

3. Eine eingehende Untersuchung der Kinder einige Zeit nach der Geburt wurde selten oder nicht durchgeführt (9,33,56,58,62,74,96), so daß nicht alle Fehlbildungen erkannt werden konnten, die sich erst im Laufe einiger Lebensmonate oder -jahre manifestieren können (Herzvitien, Urogenitalfehlbildungen, Hernien, ZNS-Fehlbildungen).

   Hinzu kommt, daß die Fehlbildungshäufigkeit meist ausschließlich unter dem Gesichtspunkt der möglichen Teratogenität der Medikamente analysiert wurde und deshalb auch überwiegend die Verursachung durch Antikonvulsiva diskutiert wurde (9,33,41,45,56,65,74,85,108,109,156, 157,158).

   Auf die Bedeutung anderer Faktoren (soziale Stellung der Eltern, kindliches Geburtsgewicht, Alter der Mutter, gynäkologische Anamnese) hatten jedoch schon MONSON et al. (1973) hingewiesen.

4.1.2.2. Teratogenität von Antikonvulsiva

Wie in den meisten Studien an Patientengruppen wurde auch bei Versuchen an Nagetieren eine überdurchschnittliche Fehlbildungsfrequenz im Zusammenhang mit Antikonvulsiva gefunden (40,55,67,68,99,111,162,165). Bei Mäusen wurden für verschiedene Antikonvulsiva unterschiedlich große teratologische Potenzen gefunden (55,115). Es zeigte sich, daß die teratogene Potenz nicht nur dosisabhängig ist (40, 55,67,111,162), sondern bei verschiedenen Spezies (165,172) und Stämmen (168) sehr unterschiedlich ausgeprägt sein kann.

Die Problematik der Übertragbarkeit der Ergebnisse von Tierversuchen auf den Menschen ist bekannt.

Die Beobachtung einer dosisabhängigen Häufung von Fehlbildungen bei Barbiturateinnahme (45) weist jedoch auf die Möglichkeit ähnlicher Zusammenhänge beim Menschen wie in den Tierversuchen hin. Bei Hydantoinen konnte eine solche Beziehung nicht festgestellt werden (45,116).

Die Zusammenstellung über Fehlbildungshäufigkeiten bei Kindern bei unterschiedlicher Antikonvulsivatherapie der Mütter während der Schwangerschaft (Tab. 2) scheint die Tierversuchsergebnisse zu bestätigen.

Unberücksichtigt bleibt jedoch das mögliche zufällige Zusammentreffen der speziellen Medikamentenanamnese mit der Beobachtung von Fehlbildungen (81,82).

Einige Autoren hatten auf häufiges Auftreten von Herzfehlern (3,4,58,64,83,86,109,157,158) und Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten (4,15,18,27,41,42,80,83,85,86,90,98,110,113, 116,126,150) bei Kindern behandelter epilepsiekranker Frauen hingewiesen.

In der vorliegenden Studie konnte kein Fall mit LKG-Spalte beobachtet werden und nur ein Fall mit Herzfehlbildung. Auch einige andere Untersucher kamen zu einem ähnlichen Ergebnis (9,18,45,58,74,85,87,98,112,117,156,170).

Einige Fehlbildungen, die in dieser Untersuchungs-Serie auffallend häufig waren, wurden auch von anderen Autoren beschrieben: Zwerchfelldefekte (9,45,97,117,157) und Leistenhernien (45,65,97).

Der Nachweis der alleinigen Verursachung von Fehlbildungen durch die Antikonvulsiva ist jedoch noch nicht erbracht. In der vorliegenden Studie war die Fehlbildungshäufigkeit bei Kindern behandelter und unbehandelter Epileptikerinnen etwa gleich hoch.

SHAPIRO et al. (1976) fanden vergleichbare Fehlbildungsfrequenzen bei Kindern epileptischer Väter und Mütter. Dies spricht gegen eine direkte teratogene Schädigung durch die Antikonvulsiva.

FRASER et al. (1978) und andere (16,94,95) beobachteten keine überdurchschnittliche Fehlbildungshäufigkeit in Familien mit Anfallsleiden. FRIIS (1979) und andere (37, 90) kamen zum gegenteiligen Ergebnis. Eine genetische Belastung für Fehlbildungen ist also nicht ausgeschlossen, eher sogar wahrscheinlich.

4.1.2.3. Chromosomenanalysen

Einige Autoren wiesen auf eine erhöhte Frequenz von Austauschaberrationen in Lymphozytenkulturen antikonvulsiv behandelter Epileptikerinnen hin (72,73).

Wie auch BARTSCH (1975) konnten wir bei 27 antikonvulsiv behandelten Patientinnen und 41 Kindern im Vergleich zu Kontrollen nicht häufiger Austauschaberrationen finden. Eine Interpretation der widersprüchlichen Befunde ist zur Zeit noch nicht möglich.

4.1.2.4. Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie

Das von HANSON und SMITH (1975) beschriebene 'fetale Hydantoin-Syndrom' wurde inzwischen mehrfach auch bei Kindern beobachtet, die anderen Antikonvulsiva ausgesetzt waren (14,33,143,147), hauptsächlich Barbituraten und Primidon. In der vorliegenden Studie wurde die Embryopathie ausschließlich nach antikonvulsiver Medikation beobachtet (vgl. Tab. 5, Nr. 11,48,68,83,84,94). Alle diese Kinder waren intrauterin Phenytoin ausgesetzt gewesen, meist jedoch in Kombination mit anderen Antikonvulsiva.

Autoren, die Kinder epilepsiekranker Frauen selbst untersucht hatten (9,14,33,64,108,153,157), beobachteten die Veränderungen im Sinne einer 'Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie' (100) oder einer 'Antiepileptika-Embryopathie' (33). Offensichtlich ist das Erkennen der Symptome doch unabhängig vom Beobachter möglich. Die Autoren, die die Existenz der Embryopathie abstritten (82,149), hatten bei ihrer eigenen Arbeit (80,150) keine Kinder untersucht, sondern sich auf Informationen aus Krankenjournalen gestützt.

Die Häufigkeit der Embryopathie wurde von den Erstbeschreibern (64,65) mit 11 % angegeben, in unserer Patientengruppe bei 6,6 % der Kinder beobachtet, die Antikonvulsiva ausgesetzt waren.

4.1.2.5. Anfälle als mögliche Ursache von Fehlbildungen

Im Gegensatz zu den bisherigen Studien konnte in der vorliegenden Untersuchung wahrscheinlich gemacht werden, daß bei antikonvulsiver Therapie ein geringeres Risiko für Fehlbildungen bestand, wenn die Schwangerschaft ohne Anfälle verlief, als wenn die Mutter während der Schwangerschaft einen oder mehrere Anfälle erlitten hatte.

MEADOW (1970) berichtete, daß Mütter von Kindern mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte gehäuft Anfälle während des ersten Trimenons der Schwangerschaft zu haben schienen.

Mehrere Autoren konnten jedoch keine positive Korrelation zwischen Anfallshäufigkeit und dem Vorkommen von Fehlbildungen der Nachkommen finden (45,150,157).

Eine Keimschädigung durch epileptische Anfälle wurde nicht für möglich gehalten (80). Die Ursache für Fehlbildungen der Kinder wurde vielmehr in 'krankheitsspezifischen Faktoren' bei der Mutter gesucht, wobei Anfälle nur ein Symptom seien (82).

Folgende Beobachtungen machen jedoch wahrscheinlich, daß Anfälle selbst oder der dabei resultierenden Hypoxie, Hyperkapnie und Azidose ein teratogenes Potential zukommen kann: Ein Grand-mal-Anfall kann zu erheblichen Abweichungen des pH-Werts und der CO2-Spannung im Blut der Mutter führen (130). Minutenlange postikale Apnoen sind häufig. Sie können zu längerdauernder fetaler Asphyxie führen (163).

In Tierversuchen konnte ein teratogener Einfluß der Hypoxie bei Ratten (69,70,99) und Hühnerembryonen (71,79) nachgewiesen werden. Stärke und Dauer des $O_2$-Abfalls und der

$CO_2$-Erhöhung sind wie das Gestationsalter zum Zeitpunkt der Hypoxie entscheidend für die Art und Häufigkeit der Fehlbildungen (71,79).

Durch die Einschränkung der oxidativen Energiegewinnung (99) und ein Zell- und Gewebsödem (79) während einer Hypoxie, kann die Entstehung von Schädigungen teilweise erklärt werden.

Eine Schädigung des Kinds durch Anfälle während der Schwangerschaft erscheint so möglich.

4.1.2.6. Können Fehlbildungen durch die genetische Veranlagung zur Epilepsie mitbedingt sein?

Gelegentlich wurde über gehäuftes Auftreten von Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten in Familien von Epileptikern berichtet (37,41,54,109,158).

DRONAMRAJU (1970) fand, daß 17 % einer Gruppe von Kindern mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte Verwandte ersten und zweiten Grades mit Epilepsie hatten.

FRASER et al. (1978) konnten jedoch in den Familien von 558 Epileptikern keine höhere Fehlbildungsquote als bei Kontrollen nachweisen.

Keine der bisherigen Untersuchungen berücksichtigt die Genese des Anfallsleidens.

In der vorliegenden Studie war das Anfallsleiden bei den Müttern von 44 von 93 (= 47,3 %) Kindern symptomatisch. Die genetische Belastung ist bei diesen Patientinnen wahrscheinlich geringer als bei Epileptikern mit primärem (genuinem) Anfallsleiden.

Da in unserer Studie bei primärer und sekundärer Epilepsie der Mütter das Fehlbildungsrisiko für das Kind etwa dasselbe ist (16,3 % zu 11,3 %), ist ein Zusammenhang zwischen der Vererbung der Epilepsie und Fehlbildungen nicht nachgewiesen.

Die wenigen Untersuchungen an Kindern epileptischer Väter (5,34,112,149) erbrachten keine eindeutigen Angaben zur Fehlbildungshäufigkeit bei diesen Kindern. Die Ergebnisse stützten sich auf relativ kleine Patientenzahlen.

Da teratogene Einflüsse der Antikonvulsiva wie auch der Anfälle sich bei diesen Kindern nicht manifestieren können, sind solche Studien von besonderer Bedeutung. Ein gegenüber Kontrollen erhöhtes Fehlbildungsrisiko der Kinder epileptischer Väter, wie z.B. von SHAPIRO et al. (1976) beobachtet, wäre am ehesten auf genetische Faktoren im Zusammenhang mit der Epilepsie zurückzuführen.

Zu den weiteren Faktoren, die das Risiko für Fehlbildungen beeinflussen sollen, gehört die Dauer des Anfallsleidens. In Übereinstimmung mit FEDRICK (1973) fanden wir jedoch bei Müttern fehlgebildeter Kinder keine längere Dauer des Anfallsleidens als bei Müttern gesunder Kinder.

Die Mütter fehlgebildeter Kinder waren in der vorliegenden Studie zwar etwas älter (durchschnittlich 27,5 Jahre alt) als die Mütter unauffälliger Kinder (durchschnittlich 25,9 Jahre alt); ein Vergleich mit dem Gebäralter aller Frauen in Baden-Württemberg der Jahre 1958, 1968 und 1978 (176) widerlegt jedoch die Annahme, daß epileptische Frauen unter anderem deshalb häufiger fehlgebildete Kinder gebären, weil sie erst in höherem Alter als die Gesunden schwanger werden (81,116). Die Frauen dieser Studie sind sogar im Durchschnitt in etwas jüngerem Alter schwanger

geworden, als die Mütter der oben zitierten Geburtsjahrgänge von Baden-Württemberg.

4.2. Zur Häufigkeit und Pathogenese zerebraler Schädigungen

Geschädigte Neugeborene können hypoton oder hyperton sein und sich verzögert entwickeln (14,31,48,110,135), wie auch in dieser Studie bei einigen Kindern beobachtet wurde.

In einigen Studien wurden überdurchschnittlich viele retardierte Kinder von Epileptikerinnen gefunden (9,65,157); andere Autoren (65,74,150) fanden durchschnittlich geringere motorische und geistige Leistungen der Kinder von Epileptikerinnen als der von Gesunden.

Kinder mit Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie waren auch in dieser Studie häufig neurologisch auffällig. Neurologische und psychometrische Abweichungen wurden in dieser Studie gleichermaßen, nicht jedoch isolierte Mikrozephalie (bei 8 von 109 Kindern), als zerebrale Schädigung gewertet (61, 104).

Insgesamt wurden bei 7,2 % (8 von 111) aller Kinder und bei 8,6 % (8 von 93) der Kinder behandelter Epileptikerinnen zerebrale Schädigungen diagnostiziert.

Bei der Bewertung der Häufigkeitsangaben für zerebrale Schädigungen ist jedoch zu bedenken, daß ein Teil der neurologischen Auffälligkeiten nach der Geburt (beispielsweise Koordinationsstörungen, EEG-Anomalien, Hypotonie als Medikamentennebenwirkung etc.) sich später bessern können.

Neben Krampfanfällen und Antikonvulsiva während der Schwangerschaft müssen weitere Faktoren erwogen werden, die zur

Entstehung der zerebralen Schädigungen beitragen können: der soziale Status der Falilie (bei 61,95,116), das Alter der Mütter (61,74), Dauer des Anfallsleidens und der antikonvulsiven Therapie (82).

In keinem dieser Faktoren unterscheiden sich die Mütter der geschädigten Kinder vom Gesamtkollektiv signifikant oder das Gesamtkollektiv von der Durchschnittsbevölkerung.

Mütter mit Anfällen und Antikonvulsiva während der Schwangerschaft gebaren jedoch deutlich häufiger geschädigte Kinder als Mütter, die unter Antikonvulsiva keine Anfälle erlitten.

Überdies erwies sich das Auftreten von epileptischen Anfällen während der Schwangerschaft als Ausgangspunkt einer Folge von kumulierenden Faktoren der reduzierten Optimalität nach PRECHTL (1968) (49), und stellt damit einen besonderen Risikofaktor für kindliche Schädigungen dar (49).

Antikonvulsiva können als schädigend wirkendes Agens nicht ausgeschlossen werden. Sie passieren die Plazenta (105, 110, 115,139), haben also die Möglichkeit den kindlichen Organismus direkt zu schädigen.

Phenobarbital und Phenytoin hemmen die oxidative Energiegewinnung im Organismus durch Hemmung des Elektronentransports (99). Die Fähigkeit zur Chelatbildung ist verantwortlich für die Hemmung von Enzymen des Kollagenstoffwechsels durch Phenytoin; als Folge sind beispielsweise Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten denkbar (103). Es liegen Untersuchungen vor, nach denen bei höherer Konzentration eines Epoxid-Abbauprodukts des Phenytoins die Bindung dieses Epoxids an Makromoleküle zu Schäden im Organismus führt. Genetische

Determinierung soll bei einzelnen Personen zu einer Bevorzugung des Epoxid-Abbauwegs führen und könnte so erklären, weshalb nur wenige Kinder epileptischer Frauen medikamentenabhängige Schädigungen zeigen (106). Bei antikonvulsiver Langzeitbehandlung sind überdies Interferenzen mit Stoffwechselsystemen bekannt. Einige können möglicherweise zu intrauterinen Schäden beitragen (Übersicht bei 122): - Vitamin-D-Stoffwechsel; - Schilddrüsen-Hormon-System; - Ca/Phosphat-Haushalt und damit Beeinflussung des transmembranösen Ionengleichgewichts als teratogenes Prinzip (77); - Steroid-Stoffwechsel; - ADH/ACTH-Stoffwechsel. Die nach Phenytoin-Behandlung beobachteten Fehlbildungen sind jedoch nicht gleich den durch Methotrexat induzierten Fehlbildungen (63,104,142). Methotrexat ist ein Folsäure-Antagonist.

Es ist anzunehmen, daß die zerebralen Schädigungen und Fehlbildungen durch die Einwirkung mehrerer Faktoren, insbesonders der Anfälle unter Antikonvulsiva-Einnahme, verursacht werden.

## 6. Zusammenfassung

111 Kinder epilepsiekranker Frauen wurden untersucht und detaillierte Anamnesen zur Schwangerschaft, Geburt und postnatalen Entwicklung erhoben.

Die Häufigkeit der definierten Diagnosen - unauffällig -, - auffällig -, - Fehlbildung -, - zerebrale Schädigung - und - Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie - wurde ermittelt. Bei 16 von 111 Kindern wurden Fehlbildungen beobachtet, bei 8 von 111 Kindern zerebrale Schädigungen und bei 6 von 93 Kindern die Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie.

Fehlbildungen und zerebrale Schädigungen waren bei 93 Kindern nach intrauteriner Antikonvulsiva-Exposition in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten nicht signifikant häufiger als bei 18 Kindern unbehandelter Epileptikerinnen. Die Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie wurde nur nach antikonvulsiver Therapie während der Schwangerschaft beobachtet.

Bei 93 Kindern behandelter Epileptikerinnen wurden Fehlbildungen signifikant ($p < 0{,}05$) und zentralnervöse Schädigungen deutlich häufiger gefunden, wenn die Mutter während der Schwangerschaft Anfälle erlitten hatte (13 von 76), als wenn kein epileptischer Anfall in der Schwangerschaft aufgetreten war (0 von 17).

Fehlbildungen und Schädigungen der Kinder waren etwa gleich häufig bei primärem und sekundärem Anfallsleiden der Mütter.

Im Vergleich zu gesunden Kontrollen wurde keine höhere Rate an Chromosomenaberrationen bei Epileptikerinnen und ihren Kindern gefunden.

Minderwuchs und Mikrozephalie waren bei der Geburt nicht häufiger bei den Kindern der Epileptikerinnen als in der Normalbevölkerung.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurde bei den Kindern der Epileptikerinnen signifikant ($p < 0,05$) häufiger Mikrozephalie gefunden als bei der Normalbevölkerung. Mikrozephalie war bei Kindern behandelter Epileptikerinnen signifikant ($p < 0,05$) häufiger als bei Kindern nicht antikonvulsiv behandelter epilepsiekranker Frauen.

Das Kollektiv dieser Studie wurde mit weiteren Parametern wie soziale Stellung der Familie, Durchschnittsalter der Mütter bei der Geburt der Kinder, Dauer der Epilepsie und der antikonvulsiven Medikation vor Geburt eines Kinds beschrieben. Einzelne Auffälligkeiten wurden in der Reihenfolge der Häufigkeit ihres Vorkommens aufgeführt.

Anhand eines Überblicks über die Literatur wurde die Rolle mehrerer Einzelfaktoren für die Entstehung von Fehlbildungen und zerebralen Schädigungen diskutiert.

Mögliche Wirkungsmechanismen für die gefundene teratogene Potenz der epileptischen Anfälle und der Antikonvulsiva wurden aufgezeigt.

6.1 Daten der Kinder

Untersuchungsbogen

Name: Geburtsdatum: Alter:

Maße bei Geburt: Körpergröße: cm

Körpergewicht: g

Kopfumfang: cm

Maße bei Untersuchung: Körpergröße: cm

Körpergewicht: kg

Kopfumfang: cm

Schädel und Facies Suturen:

Form: Fontanellen:

Haut:

Ohr: Form der Fuschal, Sitz, Hörvermögen

Augen: Abstände der äußeren und inneren Canthi

Epikanthus: Ptosis:

Strabismus: Visus:

Nase: flache breite Wurzel Stupsnase

Mund und Mundhöhle: Lippen

Zunge Frenula

Zähne

Stamm:

Symmetrie Brustwarzen

Haut

Wirbelsäule

Herz: Aktion Frequenz Geräusche

Lunge:

Becken und Genitale:

Ausprägung:

Pubertätsmerkmale

Hodendescensus

Extremitäten: obere untere

Symmetrie:

Finger-/Zehenendglieder:

Nägel:

Fehlbildungen:
Operationen:
Neurologische Untersuchung:
Chromosomen-Untersuchung:
Psychometrische Tests:
Diagnose-Zuordnung:

Daten der Kinder

Tabelle 4

| Nummer der Kinder | Geschlecht der Kinder | Schwangerschaftsdauer in Wochen | Geburtsgewicht in Gramm | Geburtslänge in cm | Kopfumfang bei Geburt in cm | Alter bei Untersuchung | Größe bei Untersuchung in cm | Gewicht bei Untersuchung in kg | Kopfumfang bei Untersuchung in cm | Diagnose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | w | ? | 2500 | 46 | 30 | 0-2 | 62 | 4.7 | ? | F |
| 2 | m | ? | 3750 | 53 | ? | 15-7 | 163,7 | 86,5 | 59,5 | A |
| 3 | w | 42 | 3000 | 48 | 33,5 | 10-9 | 145,3 | 39,0 | 52,8 | A |
| 4 | m | 40 | 2600 | 49 | 32 | 9-5 | 128 | 22,5 | 48,5 | G |
| 5 | w | 39 | 2420 | 48 | 29 | 8-4 | 127,5 | 20,5 | 48,2 | A |
| 6 | m | 37 | 2850 | 47 | 33 | 4-1 | 99 | 13,5 | 49,4 | F |
| 7 | w | 40 | 3140 | 51 | 34 | 9 | 134 | 26,5 | 50 | A |
| 8 | w | 40 | 2940 | 50 | 31,5 | 6-5 | 118 | 20 | 47,5 | A |
| 9 | w | 38 | 2680 | ? | ? | 8 | 122,1 | 22 | 51,5 | A |
| 10 | w | 39 | 3020 | 48 | 37 | 2-8 | 87 | 11,3 | 47 | F |
| 11 | m | 42 | 3750 | 54 | 34 | 9-1 | 137 | 26,5 | 50 | E |
| 12 | m | ? | 3100 | 52 | 32 | 5-9 | 110 | 17 | 47 | A |
| 13 | w | 40 | 3480 | 52 | 36,5 | 1-8 | 84,5 | 11,7 | 46 | A |
| 14 | w | 42 | 3550 | 52 | 35,5 | 4-8 | 112,3 | 19,1 | 50 | U |
| 15 | m | 42 | 4000 | 56 | 37 | 1 | 78,5 | 13,3 | 48 | A |
| 16 | w | 38 | 3070 | 49 | 32 | 0-1 | 49 | 3,1 | 32 | A |
| 17 | m | 39 | 3650 | 57 | 38 | 6-1 | 121,5 | 24 | 53,5 | U |
| 18 | w | 36 | 3760 | 51 | ? | 10 | 142,5 | 27 | 49,5 | F |

Daten der Kinder

Tabelle 4

| Nummer der Kinder | Geschlecht der Kinder | Schwangerschaftsdauer in Wochen | Geburtsgewicht in Gramm | Geburtslänge in cm | Kopfumfang bei Geburt in cm | Alter bei der Untersuchung | Größe bei Untersuchung in cm | Gewicht bei Untersuchung in kg | Kopfumfang bei Untersuchung in cm | Diagnose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 19 | w | 39 | 2470 | 47 | 33,5 | 12- 4 | 149,7 | 35,3 | 53 | F |
| 20 | m | 39 | 2450 | 47 | 33,5 | 12- 4 | 143,5 | 30 | 52,3 | F |
| 21 | m | 38 | 3350 | 52 | 37 | 0- 6 | 70,5 | 7,3 | 44,5 | A |
| 22 | w | 39 | 3200 | 50 | ? | 4- 1 | 105,8 | 16,8 | 49,2 | A |
| 23 | w | 38 | 3610 | 49 | ? | 1- 7 | 81,2 | 11,7 | 47 | F |
| 24 | w | 39 | 3380 | 52 | ? | 13- 9 | 151 | 45,7 | 52 | G |
| 25 | m | ? | 3190 | 49 | 35,5 | 11- 3 | 133 | ? | 54 | G |
| 26 | w | ? | ? | ? | ? | 12-10 | 157 | 47 | 53 | A |
| 27 | m | ? | ? | ? | ? | 10- 4 | 134,6 | 31 | 53,5 | U |
| 28 | m | ? | ? | ? | ? | 5- 3 | 115,9 | 20 | 52 | A |
| 29 | m | 40 | 3750 | 50 | 35,5 | 4- 1 | 102,5 | 16,7 | 52 | U |
| 30 | w | 39 | 3180 | 51 | 33 | 3 | 91,7 | 12 | 47 | A |
| 31 | m | 42 | 3750 | 55 | ? | 16- 3 | 198 | 66 | 57 | F |
| 32 | m | 40 | 4250 | 52 | 37 | 14- 5 | 176 | 52 | 59 | U |
| 33 | m | 41 | 3200 | 52 | 34,5 | 2- 6 | 94 | 14,9 | 49 | A |
| 34 | m | 38 | 3140 | 50 | 34,5 | 1- 2 | 79 | 10,1 | 49 | A |
| 35 | m | 39 | 2260 | 46 | 33,5 | 7- 9 | 124 | 22 | 52,5 | G |
| 36 | w | 41 | 3140 | 51 | 34 | 4- 5 | 102 | 16,5 | 49 | U |

Daten der Kinder

Tabelle 4

| Nummer der Kinder | Geschlecht der Kinder | Schwangerschaftsdauer in Wochen | Geburtsgewicht in Gramm | Geburtslänge in cm | Kopfumfang bei Geburt in cm | Alter bei der Untersuchung | Größe bei der Untersuchung in cm | Gewicht bei der Untersuchung in kg | Kopfumfang bei der Untersuchung in cm | Diagnose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 37 | w | 41 | 3390 | 50 | 34 | 2- 6 | 85,5 | 11,1 | 47 | U |
| 38 | w | 39 | 2900 | 53 | ? | 11-10 | 154,5 | 44,5 | 54,5 | U |
| 39 | m | 40 | 3580 | 52 | ? | 8- 8 | 136,2 | 27,5 | 52,7 | U |
| 40 | w | 40 | 3500 | 54 | 36 | 14- 4 | 158 | 58 | 56 | G |
| 41 | m | 40 | 3600 | 55 | 33 | 13- 1 | 156 | 37,5 | 54 | U |
| 42 | m | 42 | 3600 | 52 | 36 | 10 | 135 | 24 | 51,2 | G |
| 43 | w | 41 | 3150 | 52 | 35 | 6- 5 | 113 | 17,1 | 51,5 | U |
| 44 | w | 40 | 3730 | 53 | 35 | 1- 8 | 82 | 10,5 | 45 | A |
| 45 | w | 40 | 3350 | 53 | 35 | 8- 2 | 135 | 25,1 | 50,5 | A |
| 46 | m | 37 | 4120 | 56 | 35 | 7- 8 | 124,8 | 23,9 | 52,9 | U |
| 47 | m | 40 | 3800 | 54 | 36 | 5- 3 | 115 | 20,5 | 51,5 | A |
| 48 | w | 40 | 3100 | 48 | 35 | 0- 4 | 62 | 6 | 41 | E |
| 49 | m | 41 | 4100 | 59 | 37 | 5- 5 | 119,2 | 22,9 | 51 | U |
| 50 | m | 41 | 3100 | 50 | 35 | 9- 4 | 135 | 26 | 53 | A |
| 51 | m | 42 | 3300 | 54 | 37 | 6- 7 | 118 | 19 | 52 | A |
| 52 | w | ? | 2900 | 49 | ? | 10- 9 | 134,5 | 31,4 | 52 | U |

Daten der Kinder

Tabelle 4

| Nummer der Kinder | Geschlecht der Kinder | Schwangerschaftsdauer in Wochen | Geburtsgewicht in Gramm | Geburtslänge in cm | Kopfumfang bei Geburt in cm | Alter bei der Untersuchung | Größe bei der Untersuchung in cm | Gewicht bei der Untersuchung in kg | Kopfumfang bei der Untersuchung in cm | Diagnose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 53 | w | 37 | 3000 | 52 | 33,5 | 6- 2 | 113 | 19,5 | 49 | U |
| 54 | m | ? | 2800 | 51 | ? | 14- 3 | 183 | 64,5 | 55,5 | U |
| 55 | m | ? | 2600 | 51 | ? | 14- 3 | 183 | 62 | 55,5 | U |
| 56 | w | 43 | 2400 | 49 | ? | 12-10 | 162 | 42 | 53,5 | U |
| 57 | w | 39 | 3100 | 52 | 32 | 6- 2 | 117,5 | 17 | 49,5 | U |
| 58 | w | 42 | 2330 | 45 | 30,8 | 0- 1 | gestorben | | | F |
| 59 | w | 31? | 3050 | ? | ? | 0- 3 | 62 | 5,5 | 39,5 | U |
| 60 | m | 40 | 3450 | 50 | 34 | 3- 5 | 99 | 15 | 50,5 | U |
| 61 | w | 29 | 2000 | 47 | 32 | 9- 6 | 135 | 26,5 | 50 | A |
| 62 | w | 42 | 2650 | 49 | 34 | 5- 4 | 117 | 20 | 48,5 | A |
| 63 | w | 37 | 3030 | 48 | 32 | 7 | 129 | 27,1 | 50,2 | F |
| 64 | w | 39 | 3350 | 50 | 33 | 4- 3 | 106 | 18 | 49,3 | F |
| 65 | w | ? | ? | ? | ? | 14- 2 | 166 | 56,2 | 55,2 | U |
| 66 | w | ? | ? | ? | ? | 8- 3 | 128 | 24,5 | 50,5 | U |
| 67 | w | 40 | 3790 | 54 | 35 | 0-11 | 74 | 10,8 | 44 | A |
| 68 | w | 38 | 1700 | 45 | 29,5 | 4- 5 | 98 | 13 | 47 | E |
| 69 | m | 41 | 3350 | 50 | 35 | 15- 7 | 171 | 73 | 58 | U |
| 70 | w | 40 | 3500 | 49 | 34 | 12- 9 | 161,3 | 52 | 55,5 | U |
| 71 | m | ? | 3020 | 52 | ? | 2-11 | 100 | 14 | 48 | A |

Daten der Kinder

Tabelle 4

| Nummer der Kinder | Geschlecht der Kinder | Schwangerschaftsdauer in Wochen | Geburtsgewicht in Gramm | Geburtslänge in cm | Kopfumfang bei Geburt in cm | Alter bei der Untersuchung | Größe bei der Untersuchung in cm | Gewicht bei der Untersuchung in kg | Kopfumfang bei der Untersuchung in cm | Diagnose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 72 | w | 38 | 2240 | 48 | 31,5 | 0- 1 | 48 | 2,3 | 31,5 | G |
| 73 | w | 40 | 2850 | 53 | 35 | 9- 7 | 139,5 | 33 | 53,5 | A |
| 74 | m | 42 | 3600 | 55 | 34,5 | 5- 5 | 121,5 | 21 | 50 | A |
| 75 | m | 40 | 3250 | 53 | 34 | 4- 4 | 105 | 17 | 49,5 | G |
| 76 | w | ? | 3060 | 47 | 33 | 4- 3 | 103 | 19 | 50,2 | A |
| 77 | m | 40 | ? | ? | ? | 11- 1 | 139,5 | 30,8 | 52,2 | A |
| 78 | w | 40 | ? | ? | ? | 6- 9 | 124,5 | 25,3 | 51 | U |
| 79 | w | 37 | 2750 | 48 | 31,5 | 6- 9 | 119,5 | 21,5 | 51,8 | U |
| 80 | w | 38 | 2250 | 47 | 31,5 | 3- 8 | 100,5 | 15,5 | 49,5 | U |
| 81 | w | 39 | 2880 | 49 | 32,5 | 3 | 95,5 | 17 | 49,8 | A |
| 82 | w | 41 | 3480 | 53 | 34 | 0- 5 | 64 | 6,6 | 42 | A |
| 83 | m | 42 | 3390 | 50 | 33,5 | 0- 1 | 50 | 3,4 | 33,5 | E |
| 84 | w | ? | 3400 | 51 | 34,5 | 7- 6 | 126 | 24 | 48 | E |
| 85 | w | 40 | 3320 | 50 | 32,5 | 7 | 121 | 21 | 52 | A |
| 86 | w | 42 | 3210 | 48 | 32 | 5- 3 | 111 | 17 | 48 | A |
| 87 | w | ? | 3730 | 54 | 36 | 7- 5 | 133 | 31,5 | 52,5 | A |
| 88 | m | ? | 3320 | 50 | 34 | 12- 5 | 147 | 41 | 53 | F |
| 89 | m | 40 | 3100 | 50 | 31 | 6- 6 | 119 | 22 | 52,5 | A |
| 90 | w | 39 | 3000 | 49 | 34 | 3- 4 | 95 | 12 | 48,5 | A |
| 91 | m | 40 | 3000 | 52 | 33 | 1- 6 | 85 | 10,1 | 45,5 | A |

Daten der Kinder

Tabelle 4

| Nummer der Kinder | Geschlecht der Kinder | Schwangerschaftsdauer in Wochen | Geburtsgewicht in Gramm | Geburtslänge in cm | Kopfumfang bei Geburt in cm | Alter bei Untersuchung | Größe bei Untersuchung in cm | Gewicht bei Untersuchung in kg | Kopfumfang bei Untersuchung in cm | Diagnose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 92 | w | 41 | 4300 | ? | ? | 10- 0 | 140 | 26 | 53 | A |
| 93 | w | 42 | 3000 | 49 | 33 | 5- 9 | 112 | 16 | 51 | A |
| 94 | m | 38 | 2860 | 48 | 32 | 0- 1 | 48,5 | 2,9 | 33 | E |
| 95 | w | 40 | 3260 | 51 | 35 | 5- 7 | 114 | 19,7 | 50,2 | A |
| 96 | m | 38 | 3420 | 54 | 34,5 | 4- 5 | 105 | 17,2 | 50,7 | A |
| 97 | m | 37 | 3080 | 49 | 34 | 8- 2 | 129,5 | 29,5 | 54 | A |
| 98 | w | 39 | 3620 | 52 | 37 | 5- 1 | 113 | 21 | 51 | U |
| 99 | m | 42 | 3680 | 52 | 36,5 | 10- 2 | 151,5 | 50 | 53,5 | U |
| 100 | w | ? | 3700 | 53 | ? | 11-11 | 156,5 | 44,5 | 52,5 | F |
| 101 | m | ? | 3380 | 53 | 34 | 9- 8 | 133,5 | 29,5 | 52 | A |
| 102 | m | 39 | 3800 | 52 | 36,5 | 8- 4 | 130 | 25 | 52,5 | U |
| 103 | w | 42 | 3300 | 50 | 36 | 4- 4 | 102,5 | 15,5 | 49 | U |
| 104 | w | 40 | 3630 | 50 | 34,5 | 2-10 | 91,7 | 14,9 | 48 | F |
| 105 | m | ? | 3750 | 53 | ? | 20 | 188 | 77 | 56,5 | U |
| 106 | w | ? | 3400 | 48 | ? | 18- 9 | 169,5 | 54 | 52 | U |
| 107 | m | ? | 3500 | 53 | ? | 17- 5 | 181 | 76,5 | 57 | F |
| 108 | w | ? | 3500 | 48 | ? | 11 | 147,5 | 37 | 53,5 | U |
| 109 | w | 35 | 3000 | 52 | 32 | 5- 4 | 120 | 20,5 | 48,5 | U |

Daten der Kinder

Tabelle 4

| Nummer der Kinder | Geschlecht der Kinder | Schwangerschaftsdauer in Wochen | Geburtsgewicht in Gramm | Geburtslänge in cm | Kopfumfang bei Geburt in cm | Alter bei Untersuchung | Größe bei Untersuchung in cm | Gewicht bei Untersuchung in kg | Kopfumfang bei Untersuchung in cm | Diagnose |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 110 | m | ? | ? | ? | ? | 10- 7 | 147,8 | 34 | 53 | A |
| 111 | m | ? | 3400 | 50 | 33,5 | 7- 7 | 123.5 | 27,2 | 54 | F |

## 6.2 Daten der Mütter

Tabelle 5

| Nummern der Kinder der Patientin | Alter bei Geburt des Kinds | Art des Anfallsleidens (genuin = G, symptomatisch = S) | Art der Anfälle (generalisiert = G, Absence/psycho-mot., fokal = F) | Anfälle in der Schwangerschaft + / - | Dauer des Anfallsleidens bei Geburt des Kindes in Jahren | Dauer der antikonvulsiven Medikation bei Geburt des Kinds in Jahren | Antikonvulsive Medikation in mg/Tag und evtl. Schwangerschaftsmonat | Sozialer Status (A = Arbeiter, N = Angestellter, B = Beamter, S = Selbständig) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 41 | G | G | ++ | 26 | 26 | Phenytoin 300 I-VII<br>400 VIII<br>Phenobarb. 15 I-VIII | -- |
| 2 | 23 | S | G | + | 11 | 11 | Phenyläth. barb. 300 | S |
| 3 | 28 | S | G | +++ | 16 | 16 | Diazepam 5 | S |
| 4 | 18 | G | G | + | 6 | 3 | Phenylbarb. 75<br>Primidon 375 | A |
| 5 | 19 | G | G | ++ | 7 | 4 | Phenylbarb. 75 I-V<br>200 VI<br>Primidon 375 | A |
| 6 | 24 | S | F | ++ | 10 | ? | Phenylbarb. 75 | A |
| 7 | 21 | S | G | + | 14 | 7 | Phenytoin 100 I 200 II N<br>Primidon 250 I-IV<br>Phenobarb. 100 I-IV<br>Phenobarb. 15 V-IX<br>Diazepam 2 I-IV<br>Phenytoin 400 V-IX<br>Carbamazepin 400 V-IX<br>Diazepam 10 V-IX | |

Daten der Mütter

Tabelle 5

| Nummer der Patientin | Alter bei Geburt des Kinds | Art des Anfallsleidens (genuin = G, symptomatisch = S) | Art der Anfälle (generalisiert = G, Absence/psycho-mot., fokal = F) | Anfälle in der Schwangerschaft + / - | Dauer des Anfallsleidens bei Geburt des Kinds in Jahren | Dauer der antikonvulsiven Medikation bei Geburt des Kinds in Jahren | Antikonvulsive Medikation in mg/Tag und evtl. Schwangerschaftsmonat | Sozialer Status (A = Arbeiter, N = Angestellter, B = Beamter, S = Selbständig) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8 | 24 | S | G | - | 17 | 10 | Phenytoin 300<br>Phenobarb. 15<br>Carbamazepin 400<br>Diazepam 5 | N |
| 9 | 23 | S | FG | - | 6 | 2 | Primidon 750<br>Phenytoin 100 | B |
| 10 | 29 | S | FG | + | 12 | 8 | Primidon 1000<br>Phenytoin 250<br>Diazepam 5 | B |
| 11 | 21 | S | G | + | 9 | ? | Primidon 1000<br>Phenytoin 1oo<br>Mesuximid 3oo | A |
| 12 | 25 | S | G | + | 13 | ? | Primidon 1000<br>Mesuximid 600 | A |
| 13 | 22 | S | G | + | 18 | 15 | Phenytoin 200<br>Phenylbarb. 75<br>Valproinat 900 | A |
| 14 | 20 | G | G | ++ | 6 | 2 | Phenytoin 300 I + II | A |

Daten der Mütter

Tabelle 5

| Nummern der Kinder der Patientin | Alter bei Geburt des Kinds | Art des Anfallsleidens (genuin = G, symptomatisch = S) | Art der Anfälle (generalisiert = G, Absence/psycho-mot., fokal = F) | Anfälle in der Schwangerschaft + / - | Dauer des Anfallsleidens bei Geburt des Kinds in Jahren | Dauer der antikonvulsiven Medikation bei Geburt des Kinds in Jahren | Antikonvulsive Medikation in mg/Tag und evtl. Schwangerschaftsmonat | Sozialer Status (A = Arbeiter, N = Angestellter, B = Beamter, S = Selbständig) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 15 | 23 | G | G | + | 9 | 5 | Phenytoin 300 | A |
| 16 | 22 | G | G | + | 15 | 15 | Phenytoin 200<br>Ethosuximid 1500 | N |
| 17 | 22 | G | G | + | ? | ? | ---------- | A |
| 18 | 20 | G | GA | ++ | 4 | ? | Phenylbarb. 300<br>Primidon 500<br>Ethosuximid 250 | S |
| 19 | 23 | G | G | + | 9 | 9 | Primidon 250<br>Carbamazepin 200 | B |
| 20 | 23 | G | G | + | 9 | 9 | vgl. Nr. 19 | B |
| 21 | 19 | G | G | - | 8 | ? | ---------- | A |
| 22 | 32 | G | G | + | 24 | ? | Phenytoin 400 | A |
| 23 | 35 | G | G | + | 27 | ? | Phenytoin 400 | A |
| 24 | 23 | G | GA | +++ | 7 | ? | Primidon 1000 | A |
| 25 | 25 | G | GA | +++ | 9 | ? | Primidon 750, 1000 VII<br>Ethosuximid 500 ab VII | A |

Daten der Mütter

Tabelle 5

| Nummern der Kinder der Patientin | Alter bei Geburt des Kinds | Art des Anfallsleidens (genuin = G, symptomatisch = S) | Art der Anfälle (generalisiert = G, Absence/psycho-mot., fokal = F) | Anfälle in der Schwangerschaft + /- | Dauer des Anfallsleidens bei Geburt des Kinds in Jahren | Dauer der antikonvulsiven Medikation bei Geburt des Kinds in Jahren | Antikonvulsive Medikation in mg/Tag und evtl. Schwangerschaftsmonat | Sozialer Status (A = Arbeiter, N = Angestellter, B = Beamter, S = Selbständig) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 26 | 26 | S | GA | - | 3 | ? | Phenytoin 300<br>Phenylbarb. 100 ab III | N |
| 27 | 29 | S | GA | + | 6 | ? | Phenytoin 200<br>300 ab VI | N |
| 28 | 34 | S | GA | - | 11 | ? | Phenytoin 300 | N |
| 29 | 25 | G | G | + | 11 | 11 | Phenytoin 300<br>Phenylbarb. 100 | A |
| 30 | 26 | G | G | - | 12 | 12 | Phenytoin 300<br>Phenylbarb. 100 | A |
| 31 | 19 | S | GA | +++ | 14 | ? | ---------- | N |
| 32 | 21 | S | GA | +++ | 16 | ? | ---------- | N |
| 33 | 24 | G | G | - | 9 | ? | ---------- | A |
| 34 | 25 | G | G | + | 10 | ? | Carbamazepin 400 nur IV<br>Phenytoin 400 ab V | A |
| 35 | 38 | G | G | + | 14 | 13 | Phenytoin 300 | A |
| 36 | 24 | S | F | - | 9 | ? | Phenyläthylbarb. 100<br>Diazepam 4 | A |
| 37 | 26 | S | F | - | 11 | ? | Phenyläthylbarb. 100<br>Diazepam 4 | A |

Daten der Mütter

Tabelle 5

| Nummer der Kinder der Patientin | Alter bei Geburt des Kinds | Art des Anfallsleidens (genuin = G, symptomatisch = S) | Art der Anfälle (generalisiert = G, Absence/psycho-mot., fokal = F) | Anfälle in der Schwangerschaft + / - | Dauer des Anfallsleidens bei Geburt des Kinds in Jahren | Dauer der antikonvulsiven Medikation bei Geburt des Kinds in Jahren | Antikonvulsive Medikation in mg/Tag und evtl. Schwangerschaftsmonat | Sozialer Status (A = Arbeiter, N = Angestellter, B = Beamter, S = Selbständig) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 38 | 23 | S | GA | ++ | 14 | ? | Primidon 250<br>Sultiam 200<br>Mephenytoin 100 | A |
| 39 | 27 | S | GA | ++ | 18 | ? | vgl. Nr. 38 | A |
| 40 | 23 | G | GA | ++ | 4 | ? | Phenytoin 400,500 ab VII<br>Phenobarb. 15 ab VII | A |
| 41 | 24 | G | GA | ++ | 5 | ? | Phenytoin 300 | A |
| 42 | 27 | G | GA | + | 8 | ? | Phenytoin 300<br>Phenobarb. 45 | A |
| 43 | 33 | S | G | + | ? | ? | Phenytoin 150 ab V | N |
| 44 | 23 | G | G | - | 1 | 1 | Primidon 500<br>250 ab II | - |
| 45 | 22 | G | G | + | 6 | 6 | Phenytoin 300 | N |
| 46 | 24 | G | G | - | 8 | 8 | Phenytoin 300 | N |
| 47 | 25 | G | G | + | 9 | 9 | Phenytoin 300 | N |
| 48 | 17 | G | G | + | 3 | 3 | Phenytoin I 50,<br>II 100, II-VIII 200<br>IX 300 | - |
| 49 | 31 | G | G | + | 1 | - | ---------- | A |

Daten der Mütter

Tabelle 5

| Nummer der Kinder der Patientin | Alter bei Geburt des Kinds | Art des Anfallsleidens (genuin = G, symptomatisch = S) | Art der Anfälle (generalisiert = G, Absence/psycho-mot., fokal = F) | Anfälle in der Schwangerschaft + / - | Dauer des Anfallsleidens bei Geburt des Kinds in Jahren | Dauer der antikonvulsiven Medikation bei Geburt des Kinds in Jahren | Antikonvulsive Medikation in mg/Tag und evtl. Schwangerschaftsmonat | Sozialer Status (A = Arbeiter, N = Angestellter, B = Beamter, S = Selbständig) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 50 | 24 | G | G | - | 8 | ? | Phenyläthylbarb. 200 | A |
| 51 | 27 | G | G | - | 11 | ? | Phenyläthylbarb. 200 | A |
| 52 | 26 | S | G | +++ | 9 | ? | Phenobarbital 50 | A |
| 53 | 24 | S | G | - | 9 | ? | Phenobarbital 300 I/II | A |
| 54 | 19 | S | GF | +++ | 6 | ? | Phenobarbital 50 | B |
| 55 | 19 | S | GF | +++ | 6 | ? | Phenobarbital 50 | B |
| 56 | 21 | S | GF | +++ | 8 | ? | Phenobarbital 50<br>Primidon 250 | B |
| 57 | 27 | S | GF | +++ | 14 | ? | Phenytoin 300<br>Phenobarbital 100<br>Diazepam 10 | B |
| 58 | 23 | S | GF | +++ | 10 | 10 | Phenytoin 300<br>Primidon 750<br>Sultiam 400 | A |
| 59 | 39 | S | GF | +++ | 23 | 21 | Phenytoin 300<br>Carbamazepin 600<br>Phenobarbital 300<br>Diazepam 20 | - |

Daten der Mütter

Tabelle 5

| Nummer der Kinder der Patientin | Alter bei Geburt des Kinds | Art des Anfallsleidens (genuin = G, symptomatisch = S) | Art der Anfälle (generalisiert = G, Absence/psycho-mot., fokal = F) | Anfälle in der Schwangerschaft +/- | Dauer des Anfallsleidens bei Geburt des Kindes in Jahren | Dauer der antikonvulsiven Medikation bei Geburt des Kinds in Jahren | Antikonvulsive Medikation in mg/Tag und evtl. Schwangerschaftsmonat | Sozialer Status (A = Arbeiter, N = Angestellter, B = Beamter, S = Selbständig) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 60 | 20 | S | FG | + | 10 | - | ---------- | N |
| 61 | 18 | S | GA | + | 1 | - | ---------- | A |
| 62 | 22 | G | G | + | 10 | ? | Valproinat 400 | B |
| | | | | | | | Phenytoin 200 | |
| | | | | | | | Carbamazepin 400 | |
| | | | | | | | Phenobarb. 200 | |
| 63 | 35 | G | GA | ++ | 4 | ? | Phenytoin 400 | N |
| 64 | 38 | G | GA | +++ | ? | ? | Phenytoin 300 | N |
| 65 | 30 | G | GA | + | ? | ? | ---------- | A |
| 66 | 36 | G | GA | +++ | 13 | 2 | Primidon 750 | A |
| 67 | 23 | S | P | - | 21 | 11 | Ethosuximid 250 | A |
| | | | | | | | Phenytoin 100 | |
| 68 | 19 | S | GF | ++ | 16 | ? | Primidon 500 | S |
| | | | | | | | Phenobarb. 100 | |
| | | | | | | | Phenytoin 100 ab II 200 | |
| 69 | 27 | G | G | ++ | 13 | ? | Phenytoin 50 | S |
| | | | | | | | Methylphenobarb. 100 | |

Daten der Mütter

Tabelle 5

| Nummer der Kinder der Patientin | Alter bei Geburt des Kinds | Art des Anfallsleidens (genuin = G, symptomatisch = S) | Art der Anfälle (generalisiert = G, Absence/psycho-mot., fokal = F) | Anfälle in der Schwangerschaft +/- | Dauer des Anfallsleidens bei Geburt des Kindes in Jahren | Dauer der antikonvulsiven Medikation bei Geburt des Kinds in Jahren | Antikonvulsive Medikation in mg / Tag und evtl. Schwangerschaftsmonat | Sozialer Status (A = Arbeiter, N = Angestellter, B = Beamter, S = Selbständig) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 70 | 30 | G | G | + | 16 | - | ---------- | S |
| 71 | 29 | S | GF | +++ | 22 | 7 | Carbamazepin 600<br>Phenytoin 300<br>Phenobarb. 45 | A |
| 72 | 32 | S | GF | +++ | 25 | 10 | Primidon 750<br>Phenytoin 100<br>Phenobarb. 15<br>Clonazepam 1,5 | A |
| 73 | 28 | G | G | + | 1 | - | ---------- | A |
| 74 | 24 | G | G | + | 11 | ? | Phenytoin 300<br>Phenyläthylbarb. 100 | A |
| 75 | 25 | G | G | + | 12 | ? | Phenytoin 100<br>Phenyläthylbarb. 100 | A |
| 76 | 36 | G | G | + | 14 | ? | Phenytoin 100<br>Primidon 500<br>Carbamaz. 400 ab V | A |

Daten der Mütter

Tabelle 5

| Nummern der Kinder der Patientin | Alter bei Geburt des Kinds | Art des Anfallsleidens (genuin = G, symptomatisch = S) | Art der Anfälle (generalisiert = G, Absence/psycho-mot., fokal = F) | Anfälle in der Schwangerschaft +/- | Dauer des Anfallsleidens bei Geburt des Kindes in Jahren | Dauer der antikonvulsiven Medikation bei Geburt des Kinds in Jahren | Antikonvulsive Medikation in mg / Tag und evtl. Schwangerschaftsmonat | Sozialer Status (A = Arbeiter, N = Angestellter, B = Beamter, S = Selbständig) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 77 | 22 | G | G | + | 10 | ? | Phenytoin 300 | A |
| 78 | 26 | G | G | ++ | 14 | ? | Phenytoin 300 | A |
| | | | | | | | Phenyläthylbarb. 50 ab VII | |
| 79 | 23 | S | GA | ++ | 13 | ? | Phenytoin 300 I+II | A |
| | | | | | | | Carbamazepin 600 | |
| 80 | 27 | S | GA | + | 17 | ? | Phenytoin 300 | A |
| | | | | | | | Carbamazepin 600 | |
| | | | | | | | Diazepam 15 IX | |
| 81 | 37 | G | G | + | 3 | 3 | Phenytoin 300 | A |
| 82 | 40 | G | G | + | 6 | 6 | Phenytoin 300, 400 ab VII | |
| 83 | 22 | S | F | ++ | 20 | 17 | Phenytoin 200, Me- | A |
| | | | | | | | phenobarb. 300, | |
| | | | | | | | Phenobarb. 100 | |

Daten der Mütter

Tabelle 5

| Nummern der Kinder der Patientin | Alter bei Geburt des Kinds | Art des Anfallsleidens (genuin = G, symptomatisch = S) | Art der Anfälle (generalisiert = G, Absence/psycho-mot., fokal = F) | Anfälle in der Schwangerschaft +/- | Dauer des Anfallsleidens bei Geburt des Kindes in Jahren | Dauer der antikonvulsiven Medikation bei Geburt des Kinds in Jahren | Antikonvulsive Medikation in mg/Tag und evtl. Schwangerschaftsmonat | Sozialer Status (A = Arbeiter, N = Angestellter, B = Beamter, S = Selbständig) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 84 | 29 | S | F | + | 27 | 24 | Phenytoin 300<br>Phenyläthylbarb. 300 | A |
| 85 | 23 | G | G | + | 6 | ? | Phenytoin 350<br>Primidon 625 | A |
| 86 | 25 | G | G | + | 8 | ? | Phenytoin 200<br>ab II 300<br>Primidon 500 | A |
| 87 | 20 | G | G | + | 6 | 6 | Phenytoin 200 | A |
| 88 | 27 | S | G | - | 5 | - | ---------- | A |
| 89 | 23 | S | G | ++ | 11 | ? | Phenytoin 300<br>Phenyäthylbarb. 75 | A |
| 90 | 26 | S | G | ++ | 14 | ? | Phenytoin 300<br>Phenyläthylbarb. 75 | A |
| 91 | 22 | S | PG | ++ | 8 | ? | Carbamazepin 600<br>ab VII 800<br>Primidon 500 | A |

Daten der Mütter

Tabelle 5

| Nummern der Kinder der Patientin | Alter bei Geburt des Kinds | Art des Anfallsleidens (genuin = G, symptomatisch = S) | Art der Anfälle (generalisiert = G, Absence/psycho-mot., fokal = F) | Anfälle in der Schwangerschaft +/- | Dauer des Anfallsleidens bei Geburt des Kindes in Jahren | Dauer der antikonvulsiven Medikation bei Geburt des Kinds in Jahren | Antikonvulsive Medikation in mg/Tag und evtl. Schwangerschaftsmonat | Sozialer Status (A = Arbeiter, N = Angestellter, B = Beamter, S = Selbständig) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 92 | 30 | S | G | + | 3 | 3 | Primidon 750 | A |
| 93 | 35 | S | G | +++ | 8 | 8 | Primidon 750 | A |
| 94 | 16 | S | P | + | 11 | 11 | Phenytoin 200 | - |
| 95 | 26 | G | G | ++ | 12 | 12 | Phenytoin 300 | A |
| 96 | 27 | G | G | + | 13 | 13 | Phenytoin 300 | A |
| 97 | 21 | S | G | - | 4 | ? | Phenytoin 200<br>Phenyäthylbarb. 50 | A |
| 98 | 24 | S | G | - | 7 | ? | Phenytoin 300<br>Phenyläthylbarb. 50<br>Diazepam 5 nur III | A |
| 99 | 31 | G | GA | + | 17 | 17 | Ethosuximid 750<br>Primidon 125<br>Phenyläthylbarb. 200 | N |
| 100 | 24 | S | GA | - | 6 | - | ---------- | A |
| 101 | 26 | S | GA | - | 8 | - | ---------- | A |
| 102 | 19 | S | G | - | 15 | - | ---------- | A |

Daten der Mütter

Tabelle 5

| Nummern der Kinder der Patientin | Alter bei Geburt des Kinds | Art des Anfallsleidens (genuin = G, symptomatisch = S) | Art der Anfälle (generalisiert = G, Absence/psycho-mot., fokal = F) | Anfälle in der Schwangerschaft +/- | Dauer des Anfallsleidens bei Geburt des Kindes in Jahren | Dauer der antikonvulsiven Medikation bei Geburt des Kinds in Jahren | Antikonvulsive Medikation in mg/Tag und evtl. Schwangerschaftsmonat | Sozialer Status (A = Arbeiter, N = Angestellter, B = Beamter, S = Selbständig) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 103 | 23 | S | G | - | 17 | - | ---------- | A |
| 104 | 22 | S | G | + | 12 | 6 | Phenyläthylbarb. 200 | A |
| 105 | 24 | G | G | - | 9 | 6 | Phenytoin 200 | B |
| 106 | 26 | G | G | - | 11 | 8 | Phenytoin 200 | B |
| 107 | 27 | G | G | - | 12 | 9 | Phenytoin 200 | B |
| 108 | 33 | G | GA | + | 18 | 15 | Phenytoin 200 | B |
| 109 | 39 | G | GA | ++ | 24 | 21 | Phenytoin 200 | B |
| 110 | 26 | S | G | +++ | 15 | 15 | Phenytoin 300<br>Carbamazepin 600 | S |
| 111 | 30 | S | G | + | 19 | ? | Phenytoin 300<br>Phenyläthylbarb. 150<br>Diazepam 30 ab III | A |

## 7. Literaturverzeichnis


1. Aase, J.M. — Anticonvulsant Drugs and Congenital Abnormalities. Amer J Dis Child 127, 758 (1974)

2. Alagille, D., Odièvre, M., Houllemare, L., Viterbo, G., Leroy, D. — Avitaminose K néonatale sévère chez 2 enfants nés de mère traitée par des anticomitaux. Arch. Franc. Péd. 25, 31-41 (1968)

3. Anderson, R.C. — Cardiac defects in children of mothers receiving anticonvulsant therapy during pregnancy. J Pediat. 89, 318-319 (1976)

4. Annegers, J.F., Elveback, L.R., Hauser, W.A., Kurland, L.T. — Do anticonvulsants have a teratogenic effect? Arch. Neurol. 31, 364-373 (1974)

5. Annegers, J.F., Elveback, L.R., Hauser, W. A., Kurland, L.T. — Epilepsy Anticonvulsants and Malformations. Birth Defects 11, 157-160 (1975)

6. Ata, M.M., Sullivan, F.M. — Effect of prenatal phenytoin treatment on postnatal development. Br J Pharmacol 59, 494 (1977)

7. Ayraud, N., Kermarec,J., Martinon, J. — Effects cytogénétiques des médicaments anticonvulsivants. Ann. Génét. 11, 253-257 (1968)

8. Barr, M., Poznanski, A. K., Schmickel, R.D. — Digital hypoplasia and anticonvulsants during gestation: A teratogenic syndrome? J. Pediat. 84, 254-256 (1974)

9. Barry, J.E., Danks, D.M. Anticonvulsants and congenital abnormalities
Lancet 1974 II, 48-49

10. Bartsch, H.D. Cytogenetic testing of antiepileptic drugs in human patients
Mutat. Res. 29, 279 (1975)

11. Beek, B., Obe, G. The human leukocyte test system VI. The Use of Sister Chromatid Exchanges as Possible Indicators of Mutagenic Activities
Humangenetik 29, 127-134 (1975)

12. Beek, B., Obe, G. The human leukocyte test system IV. The RNA-synthesis pattern in the first $G_1$-phase of the cell cycle after stimulation with PHA.
Mutat. Res. 29, 165-168 (1975)

13. Benninger, Ch., Lipinski, Ch., Matthis, P., Stolzis, L., Janz, D., Scheffner, D. Die Entwicklung der Grundaktivität des EEG bei Kindern epileptischer Eltern und gesunder Kontrollen.
In: Doose, H. (Hrsg.): Aktuelle Neuropädiatrie, 208-212, Stuttgart: Thieme 1977

14. Béthenod, M., Frédérich, A. Les enfants des antiépileptiques
Pédiatrie 30, 227-248 (1975)

15. Biale, Y., Lewenthal, H., Ben Aderet, N. Congenital Malformations Due to Anticonvulsive Drugs
Obstet.Gynecol. 45, 439-442 (1975)

16. Bird, A.V. Anticonvulsant Drugs and Congenital Abnormalities
Lancet 1969 I, 311

17. Bishun, N.P., Smith, N.S. Williams, D.C. Chromosomes and anticonvulsant drugs
Mutat. Res. 28, 141-143 (1975)

18. Bjerkedal, T., Bahna, S.L. The course and outcome of pregnancy in women with epilepsy
Acta Obstet. Gynec. Scand. 52, 245-248 (1973)

19. Blattner, W.A., Hanson, D.E., Young, R.C., Fraumeni, J.F. Malignant Mesenchymoma and Birth Defects. Prenatal Exposure to Phenytoin
J.Am.Med.Ass. 238, 334-335 (1977)

20. Borgstedt, A.D., Rosen, M.G. Medication During Labour Correlated With Behaviour and EEG of the Newborn
Amer J Dis Child 115, 21-24 (1968)

21. Brazelton, T.B. Effect of Prenatal Drugs on the Behavior of the Neonate
Amer.J.Psychiat. 126, 1261-1266 (1970)

22. Brøgger, A. Anticonvulsant Drugs and Chromosomes
Lancet 1970 II, 979

23. Brustamente, S.A., Stumpff, L.C. Fetal Hydantoin Syndrome in Triplets
Amer.J.Dis.Child. 132, 978-979 (1978)

24. Caratzali, A., Roman, I.C. — Action de la diphénylhydantoine sur les chromosomes C.R.Acad.Sc.Paris 272, série D 663-664 (1971)

25. Caratzali, A., Roman, I.C. — Effets tératogènes possibles de quelques médicaments Rev.Roum.Morphol.Embryol. Physiol. XXI/2, 129-133 (1975)

26. Crombie, D.L., Pinsent, R.J.F.H., Slater, B.C., Fleming, D., Cross,K.W. — Teratogenic Drugs - R.C.G.P. Survey Brit.med.J. 1970/4, 178

27. Czeizel, A. — Diazepam, Phenytoin, and Aetiology of Cleft lip and/or Cleft palate Lancet 1976 I, 810

28. Dansky, L., Andermann, E., Sherwin, A., Andermann, F., — The Outcome of Pregnancy in Epileptic Women Epilepsia 16, 199 (1975)

29. Davies, P.P. — Coagulation Defect Due to Anticonvulsant Drug Treatment in Pregnancy Lancet 1970 I, 413

30. Degen, R. — Nebenwirkungen bei antiepileptischer Langzeittherapie Der Kinderarzt 6, 1038-51 (1975)

31. Desmond, M.M., Schwanecke, R.P., Wilson,G.S., Yasunaga, S., Burgdorff, I. — Maternal barbiturate utilization and neonatal withdrawal symptomatology J.Pediat. 80, 190-197 (1972)

32. Diehl, L.W., Hertha, J.
Ein Beitrag zum Problem pränataler Schädigungen bei antiepileptischer Langzeitmedikation
Nervenarzt 48, 608-611 (1977)

33. Dieterich, E., Kühnel, A., Seyfeddinipur, N., Spranger, I.
Antiepileptika-Embryopathie
Mschr.Kinderheilk. 126, 286-287 (1978)

34. Dieterich, E., Lukas, A., Steveling, A., Seyfeddinipur, N., Spranger, J.
Art und Ausmaß von Fehlbildungen bzw. Fehlbildungsmustern bei Kindern antiepileptisch behandelter Väter und Mütter.
In: Doose, H., Dam, M., Groß-Selbeck, G., Meinardi, H. (Hrsg.): Epilepsie 1979, 47-53 Stuttgart: Thieme 1980

35. Dopfer, R.
Häufigkeit und Verteilung von optimalen obstetrischen und postnatalen Faktoren bei Kindern aus dem Einzugsbereich von Tübingen.
Inaug.Diss. Tübingen 1977

36. Douglas, H.
Haemorrhage in the Newborn
Lancet 1966 I, 816

37. Dronamraju, K.R.
Epilepsy and cleft lip and palate
Lancet 1970 II, 876

38. Dudin, G., Beck, B., Obe, G.
The Human Leukocyte Test System I. DNA Synthesis and Mitoses in PHA Stimulated 2-Day Cultures
Mutat.Res. 23, 279-281 (1974)

39. Elefant, E.
Das embryopathische Hydantoin-Syndrom
Klin. Pädiat. 190, 307-312 (1978)

40. Elshove, J.
Cleft palate in the offspring of female mice treated with phenytoin
Lancet 1969 II, 1074

41. Elshove, J., van Eck, J.H.M.
Aangeboren misvormingen, met name gespleten lip met of zonder gespleten verhemelte, bij kinderen van moeders met epilepsie
Ned.T.Geneesk. 115, 1371-1375 (1971)

42. Erickson, J.D., Oakley, G.D.
Seizure disorders in mothers of children with orofacial clefts: A case-control study.
J.Pediat. 84, 244-246 (1974)

43. Erith, M.J.
Withdrawal Symptoms in Newborn Infants of Epileptic Mothers
Br.med.J. 1975/2, 40

44. Evans, A.R., Forrester, R.M. Discombe, C.
Neonatal Haemorrhage Following Maternal Anticonvulsive Therapy
Lancet 1970 I, 517-518

45. Fedrick, J.
Epilepsy und Pregnancy: A Report From the Oxford Record Linkage Study
Br.med.J. 1973/2 442-448

46. Feingold, M., Bossert, W.H. — Normal values for selected physical parameters: An aid to syndrome delineation Birth Defects Orig.Art.Ser.X., 13, 1-15 (1974)

47. Feldmann, G.L. Weaver, D.D. Lovrien, E.W. — The Fetal Trimethadione Syndrome Am.J.Dis.Child. 131, 1389-1392 (1977)

48. Fichsel, H. — Nebenwirkungen der Antiepileptika bei Langzeitbehandlung diagnostik 10, 599-603 (1977)

49. Fischer P. — Zur Häufigkeit der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie und der Verteilung optimaler obstetrischer und postnataler Faktoren bei Kindern epileptischer Mütter. Med.Diss. Tübingen 1982

50. Fitzgerald, I.E., Webster, A. — Effect of Vitamin K administered to patients in labor Am.J.Obstet.Gynecol. 40, 413-422 (1940)

51. Fitzgerald, I.E., Webster, A. — Obstetric significance of barbiturates and Vitamin K JAMA 119, 1082-1085 (1942)

52. Forfar, J.O., Nelson, M.M. — Epidemiology of drugs taken by pregnant woman: Drugs that may affect the fetus adversely Clin.Pharm.Ther. 14, 632-642 (1973)

53. Fraser, F.C., Metrakos, J.D., Zlatkin, M.
Is the epileptic genotype teratogenic?
Lancet 1978 I, 884-885

54. Friis, M.L.
Epilepsy among parents of children with facial clefts
Epilepsia 20, 69-76 (1979)

55. Fritz, H., Müller, D., Hess, R.
Comparative study of the teratogenicity of phenobarbitone, diphenylhydantoin, and carbamazepine in mice
Toxicology 8, 323-330 (1976)

56. German, J., Kowal, A. Ehlers, K.H.
Trimethadione and human teratogenesis
Teratology 3, 349-362 (1970)

57. Goodman, R.M., Katznelson, M.B.-M., Hertz, M., Katznelson, D., Rotem, Y.
Congenital malformations in four siblings of a mother taking anticonvulsant drugs
Am.J.Dis.Child. 130, 884-887 (1976)

58. Goujard, J., Huel, G., Rumeau-Rouquette, C.
Antiépileptiques et malformations congénitales
J.Gyn.Obst.Biol.Repr. 3, 831-842 (1974)

59. Greenberg, G., Inman, W. H.W., Weatherall, J.A.C., Adelstein, A.M., Haskey, J.C.
Maternal drug histories and congenital abnormalities
Br.med.J. 1977/2, 853-856

60. Gröner, G. — Der Geburtenrückgang in Baden-Württemberg
In: Statistisches Landesamt Baden-Württemberg (Hrsg.): Jahrbücher für Statistik und Landeskunde XXI/1, Stuttgart: Kohlhammer 1976

61. Gross, S.J., Kosmetatos, N., Grimes, Ch.T., Williams, M.L. — Newborn Head Size and Neurological Status
Am.J.Dis.Child. 132, 753-756 (1978)

62. Große, K.-P., Schwanitz, G., Rott,H.-D.,Wissmüller, H.F. — Chrosomenuntersuchungen bei Behandlung mit Antikonvulsiva
Humangenetik 16, 209-216 (1972)

63. Hall, M.H. — Folic Acid Deficiency and Congenital Malformation
J.obstet. Gynec. of B.C. 79, 159-161 (1972)

64. Hanson, J.W., Smith, D.W. — The fetal hydantoin syndrome
J. Pediat. 87, 285-290 (1975)

65. Hanson,J.W., Myrianthopoulos,N.C., Sedgwick-Harvey,M.A., Smith,D.W. — Risks to the offspring of women treated with hydantoin anticonvulsants, with emphasis on the fetal hydantoin syndrome
J. Pediat. 89, 662-668 (1976)

66. Hanson, J.W., Smith, D.W. — Letter
J. Pediat. 90, 674-675 (1977)

67. Harbison, R.D., Becker, B.A. — Relation of Dosage and Time of Administration of Diphenylhydantoin to its Teratogenic Effect in Mice
Teratology 2, 305-312 (1969)

68. Harbison, R.D., Becker, B.A. — Comparative Embryotoxicity of Diphenylhydantoin and Some of its Metabolites in Mice
Teratology 10, 237-242 (1974)

69. Haring, O.M. — Effects of prenatal hypoxia on the cardiovascular system in the rat
Arch.Path. 80, 351-356 (1965)

70. Haring, O.M. — Cardiac malformations in the rat induced by maternal hypercapnes with hypoxia
Circ.Res. 19, 544-551 (1966)

71. Haring, O.M., Patterson, J.R., Sarche, M.A. — Prenatal development of the cardiovascular system in the chicken
Arch.Path. 89, 537-547 (1970)

72. Herha, J., Obe, G. — Chromosomal Damage in Epileptics on Monotherapy with Carbamazepine and Diphenylhydantoin
Hum.Gen. 34, 255-263 (1976)

73. Herha, J., Obé, G. Chromosomal damage in patients with epilepsy: Possible mutagenic properties of long-term anti-epileptic drug treatment. In: Penry, J.K. (Hrsg.): Epilepsy; the eighth international symposium, 87 - 94, New York 1977

74. Hill, R.M., Verniaud, W.M., Horning, M.G., McCulley, L.B., Morgan, N.F. Infants Exposed in Utero to Antiepileptic Drugs Am.J.Dis.Child. 127, 645-653 (1974)

75. Hirschberger, M., Kleinberg, F. Maternal Phenytoin Ingestion and Congenital Abnormalities: Report of a Case Am.J.Dis.Child. 129, 984 (1975)

76. Ho, N.-K., Loo, D.S.C. Sympodia Am.J.Dis.Child. 128, 391-393 (1974)

77. Hughes, A. Teratogenesis and the Movement of Ions Develop.Med.Child.Neurol. 17, 111-114 (1975)

78. Hvidberg, E.F., Dam,M. Clinical Pharmacokinetics of Anticonvulsants Clin.Pharmacokinetics 1, 161-188 (1976)

79. Jaffee, O.C. The Effects of Moderate Hypoxia and Moderate Hypoxia Plus Hypercapnea on Cardiac Development in Chick Embryos Teratology 10, 275-282 (1974)

80. Janz, D., Fuchs, U. Sind antiepileptische Medikamente während der Schwangerschaft schädlich? Dtsch.med.Wschr. 89, 241-243 (1964)

81. Janz, D. Teratologische Wirkungen von Antiepileptika Biblthca.psychiat. 151, 86-98 Basel: Karger 1975

82. Janz, D. Haben Antiepileptika eine teratogene Wirkung bei Menschen? Dtsch.med.Wschr. 103, 485-487 (1978)

83. Knight, A.H., Rhind,E.G. Epilepsy and Pregnancy: A Study of 153 Pregnancies in 59 Patients Epilepsia 16, 99-110 (1975)

84. Kohler, H.G. Haemorrhage in the Newborn of Epileptic Mothers Lancet 1966 I, 267

85. Koppe, J.G., Bosman,W., Oppers, V.M., Spaans, F., Kloosterman, G.J. Epilepsie en aangeboren afwijkingen Ned.T.Geneesk. 117, 220-224 (1973)

86. Kuĉera, J. Patterns of congenital anomalies in the offspring of women exposed to different drugs and/or chemicals during pregnancy Teratology 4, 492 (abstr.) (1971)

87. Kuenssberg, E.V., Knox, J.D.E. — Teretogenic effect of anticonvulsants. Lancet 1973 I, 198

88. Kunze, D., Murken, J.D. — Diagnostik von Längenalter und Gewichtsalter mit neuen Somatogrammen. Kinderarzt 5, 1077-1085 (1974)

89. Laestadius, N.D., Aase, J.M., Smith, D.W. — Normal inner canthal and outer orbital dimensions. J. Pediat. 74, 465-468 (1969)

90. Lakos, P., Czeizel, E. — A teratological evaluation of anticonvulsant drugs. Acta paediat.Acad.Sci.hung. 18, 145-153 (1977)

91. Lawrence, A. — Anti-epileptic Drugs and the Foetus. Br.med.J.1963/2, 1267

92. Lawrence, T.-Y.K., Stiles, Q.R. — Persistant fifth sortic arch in man. Am. J.Dis.Child. 129, 1229-1231 (1975)

93. Lefebvre, E.B., Hainning, R.G., Labbé, R.F. — Coarse Facies, Calvarial Thickening and Hypophosphatasia Associated with Long-term Anticonvulsant Therapy. N.Engl.J.Med. 286, 1301-1302 (1972)

94. Livingstone, S., Berman, W., Pauli, L.L. — Maternal Epilepsy and Abnormalities of the Fetus and Newborn. Lancet 1973 II, 1265

95. Livingstone, S. Medical Treatment of Epilepsy: Part II
South.Med.J. 71, 432-447 (1978)

96. Loiseau, P., Henry, P. Le risque tératogène de la thérapeutique antiépileptique
Nouv.Presse méd. 3, 92 (1974)

97. Loughnan, P.M., Gold, H., Vance, J.C. Phenytoin Teratogenicity in Man
Lancet 1973 I, 70-72

98. Lowe, C.R. Congenital Malformations among Infants Born to Epileptic Women
Lancet 1973 I, 9-10

99. Mackler, B., Grace, R., Tippit, D., Lemire, R.J. Shepard, T.H., Kelley, V.C. Studies of the Development of Congenital Abnormalities in Rats III
Teratology 12, 291-296 (1975)

100. Majewski, F., Huenges, R., Dopfer, R. Zur Variabilität der Hydantoin-Barbiturat-Embryopathie.
Vortrag 74. Tgg.Dtsch.Ges. Kinderheilk. Freiburg, 3. - 6.9.1978

101. Margolin, F.G., Kantor, N.M. Hemorrhagic Disease of the Newborn
Clin.Pediat. 11, 59-60 (1972)

102. Marquéz-Monter, H., Ruiz-Fragoso, E., Velasco, M. Anticonvulsant Drugs and Chromosomes
Lancet 1970 II, 426-427

103. Marsh, L., Fraser, F.C. Chelating Agents and Teratogenesis
Lancet 1973 II, 846

104. Martin, H.P. Microcephaly and Mental Retardation
Amer.J.Dis.Child. 119, 128 - 131 (1970)

105. Martinez, G., Snyder, R.D. Transplacental passage of primidone
Neurology 23, 381-383 (1973)

106. Martz, F., Failinger, C. III, Blake, D.A. Phenytoin teratogenesis: Correlation between embryopathic effects and covalent binding of putative arene oxide metabolite in gestational tissue.
J.Pharmacol.Exp.Ther. 203, 231 - 239 (1977)

107. McMullin, G.P. Teratogenic Effects of Anticonvulsants
Br.med.J. 1971/2, 430

108. Meadow, S.R. Anticonvulsant Drugs and Congenital Abnormalities
Lancet 1968 II, 1296

109. Meadow, S.R. Congenital Abnormalities and Anticonvulsant Drugs
Proc.roy.Soc.Med. 63, 48 - 49 (1970)

110. Melchior, J.C., Svensmark, O., Trolle, D.
Placental transfer of phenobarbitone in epileptic women, and elimination in the newborn
Lancet 1967 II, 860 - 861

111. Mercier-Parot, L., Tuchmann-Duplessis, H.
Augmentation chez la Souris de la pouvoir tératogène de la diphénylhydantoine par le phénobarbital.
C.R.Acad.Sc.Paris 285, série D, 245-247 (1977)

112. Meyer, J.G.
The Teratological Effects of Anticonvulsants and the Effects on Pregnancy and Birth
Europ. Neurol. 10, 179 - 190 (1973)

113. Millar, J.H.D., Nevin, N.C.
Congenital Malformations and Anticonvulsant Drugs
Lancet 1973 I, 328

114. Milunsky, A., Graef, J.W., Gaynor, M.F.
Methotrexate-induced congenital malformations
J. Pediat. 72, 790 - 795 (1968)

115. Mirkin, B.L.
Diphenylhydantoin: Placental transport, fetal localization, neonatal metabolism, and possible teratogenic effects
J. Pediat. 78, 329 - 337 (1971)

116. Monson, R.R., Rosenberg, L., Hartz, S.C., Shapiro, S., Heinonen, O.P., Slone, D.
Diphenylhydantoin and selected congenital malformations
N. Engl.J.Med. 289, 1049-1052 (1973)

117. Mountain, K.R., Hirsch, J., Gallus, A.S.
Neonatal coagulation defect due to anticonvulsant drug treatment in pregnancy
Lancet 1970 I, 265 - 268

118. Muniz, F., Houston, E., Schneider, R., Nusyowitz, M.
Chromosomal Effects of Diphenylhydantoins
M.Clin.Res. 17, 28 (1969)

119. Navarro, J.
Diphénylhydantoines et risques tératogènes
Nouv.Presse méd. 3, 92 (1974)

120. Nellhaus, G.
Head circumference from birth to eighteen years.
Pediatrics 41, 106-114 (1968)

121. Nelson, M.M., Forfar, J.O.,
Associations between Drugs Administered during Pregnancy and Congenital Abnormalities of the Fetus
Br.med.J. 1971/1, 523-527

122. Neubert, D., Helge, H., Röhnelt, M.
Zum Problem pränataler Schädigungen bei antiepileptischer Therapie.
In: Helmchen, H., Diehl, L. (Hrsg.): Antiepileptische Langzeitmedikation, Biblthca. psychiat. 151, 99-113 Basel: Karger 1975

123. Neuhäuser, G., Schwanitz, G., Rott, H.-D.
Zur Frage mutagener und teratogener Wirkung von Antikonvulsiva
Fortschr.Med. 88, 819-820 (1970)

124. Nichols, M.M
Fetal anomalies following maternal trimethadione ingestion
J. Pediat. 82, 885-886 (1973)

125. Nickl, R.
Standardkurven der intrauterinen Entwicklung von Gewicht, Länge und Kopfumfang.
Inaug.Diss. München 1972

126. Niswander, J.D., Wertelecki, W.
Congenital malformation among offspring of epileptic women
Lancet 1973 I, 1062

127. Obe, G., Beek, B., Vaidya, V.G.
The Human Leukocyte Test System III. Premature Chromosome condensation from chemically and x-ray induced micronuclei
Mutat.Res. 27, 89-101 (1975)

128. Obe, G., Beek, B., Dudin, G.
The human leukocyte test system V. DNA Synthesis and Mitoses in PHA-stimulated 3-Day Cultures
Humangenetik 28, 295-302 (1975)

129. Obe, G., Beek, B.
The Human Leukocyte Test System VII. Further Investigations Concerning Micronucleus-Derived Premature Chromosome Condensation
Humangenetik 30, 143 - 154 (1975)

130. Orringer, C.E., Eustace, J.C., Wunsch, C.D., Gardner, L.B.
Natural History of Lactic Acidosis after Grand-mal Seizures
N.Engl.J.Med. 297, 796-799 (1977)

131. Pache, H.D., Schulte, F.J.
Erkrankungen des Nervensystems
In: Wiskott, A., Betke, K., Künzer, W. (Hrsg.): Keller/Wiskott Lehrbuch der Kinderheilkunde, 30.1. - 30.62 Stuttgart : Thieme 1977

132. Pashayan, H., Pruzansky, D., Pruzansky, S.
Are Anticonvulsants Teratogenic?
Lancet 1971 II, 702-703

133. Pendergrass, T.W., Hanson, J.W.
Fetal hydantoin syndrome and neuroblastoma
Lancet 1976 II, 150

134. Pinto, W., Gardner, L.I., Rosenbaum, P.
Abnormal Genitalia as a Presenting Sign in Two Male Infants With Hydantoin Embryopathy Syndrome
Am.J.Dis.Child. 131, 452-455 (1977)

135. Prechtl, H.F.R.
Neurological findings in newborn infants after pre- and paranatal complications
In: Jonxis, J.H.P., Visser, H. K.A., Troelstra, J.A. (Ed.): Aspects of prematurity and dysmaturity, Leiden: Stenfert Kroese 1968

136. Pritchard, J.A., Scott, D.E., Whalley, P.J.
Maternal folate deficiency and pregnancy wastage. IV. Effects of folic acid supplements, anticonvulsants, and oral contraceptives.
Amer.J.Obstet.Gynec. 109, 341-346 (1971)

137. Ramsay, R.E., Strauss, R.G., Wilder, B.J., Willmore, L.R.
Status epilepticus in pregnancy: Effect of phenytoin malabsorption on seizure control
Neurology 28, 85-89 (1978)

138. Rating, D., Jäger, E., Pattberg, B., Engelke, K., Beck-Mannagetta, G., Helge, H.
Anticonvulsant Therapy During Pregnancy and Child Development
Epilepsia 20, 181 - 182 (1979)

139. Reith, H., Schäfer, H.
Antiepileptika während Schwangerschaft und Stillzeit
Dtsch.med.Wschr. 104, 818 - 823 (1979)

140. Reynolds, E.H.
Anticonvulsants, Folic Acid, and Epilepsy
Lancet 1973 I, 1376 - 1378

141. Ringrose, C.A.D.
The hazard of neurotropic drugs in the fertile years
C.M.A.J. 106, 1058 (1972)

142. Rose, M., Johnson,I.
Reinterpretation of the haematological effects of anticonvulsant treatment
Lancet 1978 I, 1349-1350

143. Rudd, N.L., Freedom, R.M.
A possible primidone embryopathy
J. Pediat. 94, 835 - 837 (1979)

144. Sabin, M., Oxorn, H.
Epilipsy and Pregnancy
Obstet. Gynecol. 7, 175 - 179 (1956)

145. Schinzel, A. — Fetales Hydantoin-Syndrom bei Geschwistern
Schweiz.med.Wschr., 109, 68-72 (1979)

146. Scott, D.E., Whalley, P.J., Pritchard, J.A. — Maternal Folate Deficiency and Pregnancy Wastage II Fetal Malformation
Obstet.Gynecol. 36, 26-28 (1970)

147. Seip, M. — Growth retardation, dysmorphic facies, and minor malformations following massive exposure to Phenobarbitone in utero.
Acta Paediatr.Scand. 65, 617 - 621 (1976)

148. Seyfeddinipur, N., Lachner, H. — Spermatogenesis in Patients on Hydantoin Medication
Epilepsia 15, 642 (1974)

149. Shapiro, S., Hartz,S.C., Siskind, V., Mitchell, A.A., Slone, D., Rosenberg, L., Monson, R.R., Heinonen, O.P., Idänpään-Heikkilä, I., Härö, S., Saxén, L. — Anticonvulsants and parental epilepsy in the development of birth defects
Lancet 1976 I, 272 - 275

150. Shapiro, S., Slone,D., Hartz, S.C., Rosenberg, L., Siskind, V., Monson, R.R., Mitchell, A.A. Heinonen, O.P. — Are hydantoins (phenytoin) human teratogens?
J. Pediat. 90, 673 - 674 (1977)

151. Sherman, S., Roizen, N. — Fetal hydantoin syndrome and neuroblastoma
Lancet 1976 II, 517

152. Sinn, M.
Die Epilepsien
In: Wolter, M., Schliack, H. (Hrsg.): Neurologie, 246-254, München: Urban Schwarzenberg 1978

153. Smith, D.W.
Distal Limb Hypoplasia in the Fetal Hydantoin Syndrome
Birth Defects, Orig.Art. Serc. VIII,1, 355-359 (1977)

154. Sobczyk, W., Dowzenko, A., Krasicka, J.
Badania Dzieci Matek Leczonich Wczasie Ci'a'zy Lekami Przeciwp Adaczkowymi (Study of children of mothers treated with anticonvulsants during pregnancy)
Neurol.Neurochir.Pol. 11, 59-63 (1977)

155. Solomon, G.E., Hilgartner, M.W., Kutt,H.
Coagulation defects caused by diphenylhydantoin
Neurology 22, 1165-1171 (1972)

156. South, J.
Teratogenic effect of anticonvulsants
Lancet 1972 II, 1154

157. Speidel, B.D., Meadow, S.R.
Maternal epilepsy and abnormalities of the fetus and newborn
Lancet 1972 II, 839 - 843

158. Starreveld-Zimmermann, A., A.C., Kolk, W.J. van der, Meinardi, H., Elshove, J.
Are anticonvulsants teratogenic?
Lancet 1973 II, 48-49

159. Stenchever, M.A., Jarvis, J.A.
Diphenylhydantoin: Effect on the chromosomes of human leukocytes
Amer.J.Obstet.Gynec. 109, 961-962 (1971)

160. Stevenson, M.M., Gilbert, E.F.
Anticonvulsants and hemorrhagic disease of the newborn infant
J. Pediat. 77, 516 (1970)

161. Strauss, R.G., Ramsay, R.E., Willmore, L.J., Wilder, B.J.
Hematologic Effects of Phenytoin Therapy During Pregnancy
Obstet. Gynec. 51, 682 - 685 (1978)

162. Sullivan, F.M., McElhatton, P.R.
A Comparison of the Teratogenic Activity of the Antiepileptic Drugs Carbamazepine, Clonazepam, Ethosuximide, Phenobarbital, Phenytoin, and Primidone in Mice
Toxicol.Appl.Pharmacol. 40, 365 - 378 (1977)

163. Teramo, K., Hiilesmaa, V., Bardy, A., Saarikoski, S.
Fetal heart rate during a maternal grand mal epileptic seizure
J. Perinat.Med. 7, 2-6 (1979)

164. Toni, E. de, Massimo, L., Vianello, M.G., Bricarelli, F. — Observations de cellules tétraploides et hétéroploides dans des cultures de lymphocytes d'enfants soumis pendant leur vie foetale à l'action de médicaments anticonvulsivants
Ann.Génét. 9, 99-103 (1966)

165. Tuchmann-Duplessis, H., Mercier-Parot, L. — Risque tératogène de la thérapeutique anti-epileptique
Nouv. Presse méd. 2, 2719-2720 (1973)

166. Tunnessen, W.W., Lowenstein, E.H. — Glaucoma associated with the fetal hydantoin syndrome
J.Pediat. 89, 154-155 (1976)

167. Visser, G.H.A., Huisjes, H.J., Elshove, J. — Anticonvulsants and fetal malformations
Lancet 1976 I, 970

168. Walker, B.E., Patterson, A. — Induction of Cleft Palate in Mice by Tranquilizers and Barbiturates
Teratology 10, 159-164 (1974)

169. Waltl, H., Mitterstieler, G., Schwingshackl, A. — Hämorrhagische Diathese bei einem Neugeborenen einer Mutter mit antiepileptischer Therapie
Dtsch.med.Wschr. 99, 1315-1317 (1974)

170. Watson, J.D., Spellacy, W.N. Neonatal Effects of Maternal Treatment with the Anticonvulsant Drug Diphenylhydantoin Obstet.Gynec. 37, 881-885 (1971)

171. Waziri, M., Ionescu, V., Zellweger, H. Teratogenic Effect of Anticonvulsant Drugs Am.J.Dis.Child. 130, 1022-1023 (1976)

172. Wilson, J.G. Present status of drugs as teratogens in man Teratology 7, 3-16 (1973)

173. Zablen, M., Brand, N. Cleft lip and Palate with the Anticonvulsant Ethantoin N.Engl.J.Med. 298, 285 (1977)

174. Zackai, E.H., Mellman, W.J., Neiderer, B., Hanson, J.W. The fetal trimethadione syndrome J. Pediat. 87, 280-284 (1975)

175. Zellweger, H. Anticonvulsants During Pregnancy: A Danger to the Developing Fetus? Clin.Pediat. 13, 338-346 (1974)

176. Unveröffentlichte Daten des Statistischen Landesamts Baden-Württemberg: 'Ehelich Lebendgeborene nach Geburtsjahr der Mutter und der Zahl der in der Ehe Lebendgeborenen Kinder' 1958, 1968 und 1978. Stuttgart.

## 8. Addendum

Vielen Dank sei all denen gesagt, die mich mit Rat und Tat bei der Durchführung dieser Studie unterstützten: Herrn Dr. Huenges und Herrn Dr. Dopfer von der Universitäts-Kinderklinik Tübingen, Herrn Dr. Petruch, Herrn Dr. Schumm, Herrn Dr. Schupmann und Herrn Dipl.-Psych. Dr. Hamster von der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen sowie den Schwestern der Polikliniken. Herr Dr. Deichsel vom Institut für medizinische Biometrie hat mich bei der statistischen Auswertung der Befunde unterstützt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Majewski für die Überlassung des Themas und das Engagement bei der Durchführung der Studie und der Abfassung der Arbeit.

## Lebenslauf

Am 3.11.1954 wurde ich, Wolfgang Raff, als Sohn des Heinz Raff und Annemarie Raff, geb. Eckert, in Gomaringen, Landkreis Tübingen geboren.

Von 1961 bis 1965 besuchte ich die Grundschule in Gomaringen, von 1965 bis zum Abitur 1973 das Johannes-Kepler-Gymnasium in Reutlingen.

Zwischen 1973 und 1975 leistete ich Wehr- und Zivildienst. Im Sommer 1975 begann ich das Medizinstudium an der Universität Tübingen, setzte es ab Herbst 1980 an der Universität Ulm fort. Die ärztliche Prüfung legte ich am 16.10.1981 ab. Seit Januar 1982 bin ich als Assistenzarzt in der Kinder- und Jugendpsychiatrie in Ravensburg tätig.